

DREI JAHRE ERFAHRUNG MIT GLIBENCLAMID IN DER
AMBULANTEN DIABETES-THERAPIE

STEFANIE KRAFFT

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktor: Professor Dr. P. Schölmerich

DREI JAHRE ERFAHRUNG MIT GLIBENCLAMID IN DER
AMBULANTEN DIABETES-THERAPIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
STEFANIE KRAFFT
aus Mainz

MAINZ 1973

Fachbereichsdekan: Professor Dr. Dr. J. Fischer

Referent: Professor Dr. G. J. Kremer

Korreferent: Professor Dr. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Mai 1974

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINFÜHRUNG	1
B. PROBLEMSTELLUNG	5
C. METHODIK	6
D. BESCHREIBUNG DES PATIENTENGUTS	9
E. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	14
1. Allgemeine Übersicht	14
2. Histogramme - Darstellungen und Auswertungen	17
3. Mittelwerte - Darstellungen und Auswertungen	21
4. Nebenwirkungen	52
F. ZUSAMMENFASSUNG	54
G. LITERATURÜBERSICHT	56

A. EINFÜHRUNG

Zur Behandlung des Diabetes werden außer der klassischen Insulingabe seit 1955 auch Tabletten mit Erfolg angewandt. Heute werden mindestens 2 Millionen Diabetiker mit oralen Antidiabetika versorgt (1). Diese Annahme geht allein von der Bevölkerungszahl jener Länder aus, in denen die orale Therapie am weitesten verbreitet ist: Europa, UdSSR, Nord- und Mittelamerika und Australien. Zugrunde gelegt wird bei dieser Schätzung die niedrige Häufigkeit von 1 % Diabetiker, davon ca. 60 - 80 % oral behandelter Patienten.

Als Begründer der oralen Diabetes-Therapie sind FRANKE und FUCHS in Deutschland (2) und LOUBATIERE (3) in Frankreich anzusehen. Erstere haben 1955 nach Feststellung hypoglycämischer Erscheinungen bei der Anwendung des Carbutamids zur Behandlung von Infektionen dieses Sulfonamid zur Therapie des Diabetes eingesetzt. Parallel untersuchten in Frankreich LOUBATIERE und Mitarbeiter (3) die Wirkungsweise von blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffderivaten.

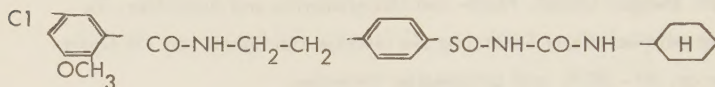
Wie bekannt, beruht der entscheidende Defekt beim Diabetiker auf der sogenannten Sekretionsstarre des diabetischen Inselsystems gegenüber dem Blutzuckeranstieg. Ist das diabetische Inselsystem gegenüber dem Blutzuckeranstieg zwar refraktär, gegenüber Sulfonylharnstoffen jedoch ansprechbar, wie es beim Diabetiker des Erwachsenen bzw. Alterstyps mit noch bestehender Restfunktion des Pankreas zutrifft, kann der insulinotrope Effekt dieser Stoffe in der Behandlung mit Erfolg ausgenutzt werden.

So hat die Anwendung von SH¹ (4-8) und Biguaniden (9-13) eine neue Ära der Diabetesbehandlung eingeleitet. Die Stoffwechsellage vieler früher mit Insulin behandelter Patienten konnte von nun an mit oralen Mitteln erfolgreich kompensiert werden.

Seit Entwicklung der klassischen SH Tolbutamid und Carbutamid sind immer Bestrebungen im Gang gewesen, ein stärker und länger wirksames orales Antidiabetikum zu entwickeln.

¹ Im folgenden steht die Abkürzung SH stets für Sulfonaharnstoffderivate

Hohe Spezifität und günstige pharmakokinetische Eigenschaften sowie gute Verträglichkeit führten in letzter Zeit zur Auswahl von ((N - 4 2 - (5 Chlor-2 - methoxybenzamido) äthyl)) phenyl - sulfonfyl N' cyclohexylharnstoff, welcher unter der Prüfbezeichnung HB 419 erprobt wurde. Generic name ist Glibenclamid, der Handelsname lautet Euglucon^R 5 (Firma Hoechst/Boehringer).



Mol. Gewicht 494,02

Abb. Formel des Glibenclamids

Glibenclamid ist eine kristalline, farb- und geruchlose, stabile, leicht zu charakterisierende Verbindung. Aus den Angaben zur blutzuckersenkenden Wirkung des Präparats kann entnommen werden, daß HB 419 bezüglich der "Efficacy" zumindest dem Chlorpropamid entspricht. Die "Potency" ist im Vergleich zu Carbutamid um das 100-fache, im Vergleich zu Chlorpropamid um das 50-fache im Mittel heraufgesetzt.

Die ersten Mitteilungen über toxikologische, pharmakologische und chemische Eigenschaften des neuen Mittels kamen 1966 von AUMÜLLER und Mitarbeiter (14), die die Ergebnisse anhand von Tierversuchen ermittelten.

Der Mechanismus dieses neuen Mittels entspricht dem früherer Sulfonylharnstoffpräparate insofern, als er an das Vorhandensein einer bestimmten Menge intakter B-Zellen gebunden ist. Zunächst ist festzustellen, daß nur wenige Milligramm genügen, um beim Patienten den gleichen hypoglykämisierenden Effekt auszuüben wie 1000 oder 1500 mg Tolbutamid. Für diese wesentlich stärkere Wirksamkeit wird die Alkylen-Gruppe im Glibenclamidmolekül hauptverantwortlich gemacht. Da die Insulin- und Blutzuckerkurve nach Gabe der herkömmlichen und des neuen SH-Präparates sich unterscheiden, hat man die Möglichkeit extrapancreatischer Effekte durch HB 419 in Betracht gezogen. PFAFF und SCHÖNE (15) vermuten eine höhere Spezifität für einzelne Schritte des noch wenig verstandenen Insulinfreisetzungsmechanismus.

Die Sekretion und Freisetzung von Insulin aus der Inselzelle durch Glibenclamid

wird von SIREK und Mitarbeiter auf eine Stimulierung des B adrenergen Rezeptors zurückgeführt (16). Ausgedehnte Beobachtungen an Ratten zeigten tatsächlich Veränderungen der B-Zellen, daneben zusätzlich Zellneubildungen und Gewichtszunahme der Inselzellen (17).

Ähnlich wie unter physiologischen Verhältnissen kommt es unter Glibenclamid besonders nach Kohlenhydratzufuhr zu einer Insulinausschüttung. Die geringe Dosis von 5 mg senkt bei Gesunden und Altersdiabetikern die Blutglucose innerhalb der ersten beiden Stunden um mehr als 40 % des Ausgangswertes. Die höchste Serumkonzentration ist nach vier Stunden erreicht; nach 24 Stunden sind keine Spuren mehr nachweisbar. Im Gegensatz zu anderen SH-Präparaten ist keine Refraktärzeit zu beobachten.

Selbst nach wiederholter Gabe im Abstand von 3 - 4 Stunden ist die Wirkung auf Insulinfreisetzung und Blutzuckersenkung stärker als bei den herkömmlichen SH (18). Diese ausgezeichnete Ansprechbarkeit ist klinisch sehr wohl bekannt (19) und erlaubt selbst in Fällen von Sekundärversagen unter Tolbutamid (20) eine Weiterbehandlung mit Glibenclamid. Experimente über die akute, subakute und chronische Toxizität von Glibenclamid zeigen, daß HB 419 völlig unschädlich ist (21). So richteten MÜLLER und Mitarbeiter (22) bei Überprüfung von 5053 mit Glibenclamid behandelten Patienten besonderes Augenmerk auf hämatologische Veränderungen. Sie kontrollierten Leukocyten, Trombozyten, Differenzialblutbild, Gerinnungszeit und Blutungszeit und konnten keinerlei hämatologische Störungen feststellen, die auf die Behandlung mit Glibenclamid zurückzuführen waren. Eine Lebertoxizität wurde durch klinische Prüfungen der Leberfunktion und des damit im Zusammenhang stehenden Bluteiweißbildes ebenfalls ausgeschlossen. Im Falle von Affektionen der Nieren bei Diabetikern ist kein Zusammenhang mit der Glibenclamid-Therapie angenommen worden (23). Da die antigene Potenz von Glibenclamid außerordentlich gering und der Dosisbereich sehr niedrig ist, d.h. im mg-Bereich liegt, konnten Allergien nur selten beobachtet werden; ein Vorteil im Gegensatz zu anderen Sulfonylharnstoffpräparaten.

Wie unter Insulin-, Tolbutamid- und Biguanid-Therapie (24) zeigt sich auch bei Glibenclamid eine Tendenz zur Normalisierung von Neutralfetten und freien Fettsäuren im Blut während der Behandlung.

Aus den ersten größeren klinischen Untersuchungsreihen (25, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41) wird bereits die große Wirkstärke bei Behandlung des Diabetes mellitus deutlich. So berichten BAUER und KLOPPE (26), daß von 140 Ersteinstellungen diätisch erfolglos vorbehandelter Diabetiker auf Glibenclamid nur 5 Primärversager auftraten. Bei allen publizierten Untersuchungen liegt die Primärversagerquote bei ca. 5% (27). Handelt es sich bei den Patienten um eine negative Auswahl, d.h. um Secundär- bzw. Primärversager anderer oraler Antidiabetika, so ist die Versagerquote bei etwa 8% zu suchen. (Bei Tolbutamid-Therapie (26, 28, 29, 30) 6 - 8% pro Jahr bei positiver Auswahl des Patientenguts). Bei beginnenden Spätversagern unter Glibenclamid ist häufig ein Erfolg mit zusätzlicher Biguanidtherapie erzielt worden (31).

Beachtenswert sind vor allem die Ergebnisse von MEHNERT und KARG (32). So ist es möglich gewesen, von 106 Diabetikern (Durchschnittsalter: Frauen 61 Jahre, Männer 67 Jahre), die vorher mit Insulin behandelt wurden, 97 auf Glibenclamid umzustellen. Auch hier bewährt sich die Kombination mit einem Biguanid (31). KNICK und Mitarbeiter (31) konnten bei 171 primär- und sekundärinsulinierten Diabetikern des Erwachsenentyps in 24% ein Absetzen des Insulins verzeichnen; bei 52% ist die Dosis von Insulin zu verringern gewesen. Es muß beachtet werden, daß jede eingesparte Insulin-Einheit anzustreben ist, da sie das Risiko einer Insulinmast vermindert. KNICK und Mitarbeiter stellten fest, daß der bestmögliche Erfolg einer oralen Therapie bei Patienten anzutreffen ist, die nicht länger als zwei Jahre mit Insulin vorbehandelt sind.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den von SCHÖFFLING (33) publizierten Erfahrungen.

Nach Einführung von Glibenclamid kam es anfänglich des öfteren zu Hypoglycämien, besonders bei erstmaliger Behandlung von neu entdeckten Diabetikern. Diese Vorkommnisse sind im Grunde als Ausdruck der intensiven Wirkung des Medikaments und nicht als Nebenwirkung zu werten; sie lassen sich bei vorsichtiger und einschleichender Dosierung zum größten Teil vermeiden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß Glibenclamid nach fast allen klinischen Prüfungen als ein stark wirksames und gut verträgliches orales Antidiabetikum für den Erwachsenen bzw. Altersdiabetes bei noch bestehender Inselzell-restfunktion bezeichnet wurde.

B. PROBLEMSTELLUNG

Seit 1968 wird in der Diabetes- und Stoffwechselambulanz der II. Med. Universitäts-Kliniken Mainz Glibenclamid zur oralen Diabetes-Therapie angewandt. Anfänglich wurde nur ein kleines Patientenkollektiv mit diesem neuen Antidiabetikum versorgt. Mit der Zeit jedoch hat die Anzahl der mit Glibenclamid behandelten Patienten beträchtlich zugenommen. Am Stichtag, dem 1.1.72, standen 340 ambulante Patienten unter Glibenclamid-Therapie. Aufschlußreich ist nun die Zusammenfassung der klinischen Beobachtungen, Erfahrungen und Daten, die an Hand von rein ambulanten Patienten sämtlicher Altersstufen gewonnen wurden. Hierbei wurde zur genaueren Differenzierung das Patientengut allgemein und nach bestimmten Kriterien betrachtet.

Somit lautet das Thema dieser Dissertation:

3 Jahre Erfahrung mit Glibenclamid
in der ambulanten Diabetestherapie

C. METHODIK

Am 1.1.72 erfolgte eine Zusammenfassung der seit 1.1.69 mit Glibenclamid behandelten Patienten anhand der Krankenblätter der Diabetes- und Stoffwechselambulanz der Mainzer Universitätskliniken, II. Medizinische Klinik. Insgesamt konnten 340 Patienten erfaßt werden. Bei dieser Untersuchung handelt es sich somit um eine retrospektive Analyse eines ausgesuchten Patientenkollektivs. Die Behandlungsdauer beträgt insgesamt zwischen einem Monat bis maximal 36 Monate.

An Hand der Krankenblätter wurden bestimmte Daten ausgesucht und in Erhebungsbögen aufgenommen; (siehe beiliegende Probeexemplare S. 7 und 8).

Entscheidende Auswahlkriterien waren: Geschlecht, Alter, Gewicht, Vorbehandlungen und die Dauer und Art des bestehenden Diabetes. Für die Verlaufsbeobachtung wurden Nüchternblutzuckerwert im Vollblut, Glucosurie, Acetonurie, Triglycerid und Cholesteringehalt im Plasma, Gewichtsverschiebung und Glibenclamid-Dosis im Abstand von 1/4, später einem halben Jahr herangezogen. Als Ausgangswert wurden jeweils die vor Beginn der Glibenclamid-Behandlung festgestellten Werte verwendet.

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte enzymatisch nach der GOD/POD Methode (Testpackung Boehringer Mannheim), die Messung der Glucosurie polarimetrisch; die Acetonurie wurde qualitativ mit Acetest[®] ermittelt. Tryglyceride wurden enzymatisch nach EGGSTEIN und KREUTZ (42), Cholesterin colorimetrisch nach ZAK (43) bestimmt.

Kennziffer

1	2	3

I Zahl

Geschlecht, Alter									

4	5	6

Größe

7	8	9

Gewicht

10	11	12

Gewichtsindex

13	14	15

Diabetes bekannt (Jahre)

16	17

Behandlung vor der Untersuchung

1. SH, (1=nein, 2=ja, 9=unbest.), Dosis

18	19	20	21	22

2. Biguanide (1=nein, 2=ja, 9=unbest.), Dosis

23	24	25	26

3. Insulin " " " , Dosis

27	28	29	30

4. Glibenclamid " " " , Dosis

31	32	33	34

5. Ersteinstellung " " " , Dosis

35			

Umstellung auf Glibenclamid am:

Dauer der Glib.-Therapie (Monate)

36	37

Rückumstellung auf Insulin (1=nein, 2=ja, 9=unbest.)

38

Dauer der Beobachtungszeit (Monate)

39	40	41

Hypoglycäm. Sympt. zu Beginn, während Therapie Zahl

42	43

Echte Hyperglycämien zu Beginn, während Therapie Zahl

44	45

Nebenwirkungen der Glib. Therapie (1=keine)

46

.....

Zweiterkrankungen (1=keine)

47

Kartenart

1	1	5	H	1
76	77	78	79	80

Kennziffer dupliziert von Karte 1

1	2	3

Ausgangswert

3. Monat

6. Monat

NBZ

4	5	6

NBZ

28	29	30

NBZ

52	53	54

24 St U

7	8	9

24 St U

31	32	33

24 St U

55	56	57

Ac

10

Ac

34

Ac

58

Eiw.

11

Eiw.

35

Eiw.

59

TG

12	13	14	15

TG

36	37	38	39

TG

60	61	62	63

Cho

16	17	18	19

Cho

40	41	42	43

Cho

64	65	66	67

LE

20

LE

44

LE

68

KG

21	22	23

KG

45	46	47

KG

69	70	71

Bi:

100 mg Sil = 1
200 mg Sil = 2
300 mg Sil = 3
400 mg Sil = 4
50 mg Dip = 6
100 mg Dip = 7
150 mg Dip = 8
200 mg Dip = 9

24

Bi

48

Bi

72

Glib.

Dosis

25	26	27

Glib.

Dosis

49	50	51

Glib.

Dosis

73	74	75

Kartenart

2	1	5	H	1
76	77	78	79	80

D. BESCHREIBUNG DES PATIENTENGUTS

Die 340 Diabetiker teilen sich in 202 Frauen und 138 Männer auf. Das Durchschnittsalter liegt bei 62 Jahren.

1. Alter:

Abb. 1 zeigt die Altersverteilung des untersuchten Kollektivs, getrennt nach Geschlechtern. Nur 1,2% der mit Glibenclamid behandelten Diabetiker fallen in die Altersgruppe unter 30 Jahren, 60,6% in die Klasse zwischen 50 und 70 Jahren. Die Tendenz zur Versorgung des Altersdiabetes wird hiermit bestätigt.

2. Gewicht:

Das Körpergewicht beträgt im Mittel $77,2 \text{ kg} \pm 14,6 \text{ kg}$, der Gewichtsindex $1,38 \pm 0,25$ (Gewichtsindex = Istgewicht : Sollgewicht). So liegt bei 10,3% der Patienten der Index unter 1,10, bei 30,6% zwischen 1,1 - 1,29, bei 28,8% zwischen 1,30 - 1,49, bei 30,3% über 1,50 (siehe Abb. 2).

Als Sollgewicht wurden die Werte aus den Tabellen der Metropolitan Life Insurance Company, mittlerer Körperbau, verwendet. (Wissenschaftliche Tabellen, Firma Geigy, Idealgewicht = Gewicht der höchsten Lebenserwartung in Kilogramm für das Lebensalter ab 25 Jahre und älter, gewogen in Hauskleidern, nach Metropolitan Life Insurance Company Statistical Bulletin, Bd. 40 (1959)).

3. Behandlungsdauer:

Die Anzahl der auf die einzelnen Beobachtungszeiträume entfallenden Patienten zeigt Abb. 3. Mit Zunahme der Beobachtungsdauer geht die Probandenzahl stark zurück; 131 von 340 Patienten (40%) erhielten Glibenclamid 12 Monate lang, 59 (17%) 24 Monate und 15 Patienten (4,4%) über 3 Jahre.

4. Dauer des bestehenden Diabetes:

Der Mittelwert der Diabetesdauer des Gesamtkollektivs liegt bei $7,2 \pm 5,1$ Jahren. 17,9% der Patienten sind bis zu einem Jahr, 30,8% zwischen 1 und 5 Jahren, 26,5% seit 6 bis 10 Jahren, 17,9% seit 11 bis 15 Jahren und 6,9% der Patienten seit über 16 Jahren diabetisch (siehe Abbildung 4).

Abb.:1 Altersverteilung des Patientenguts

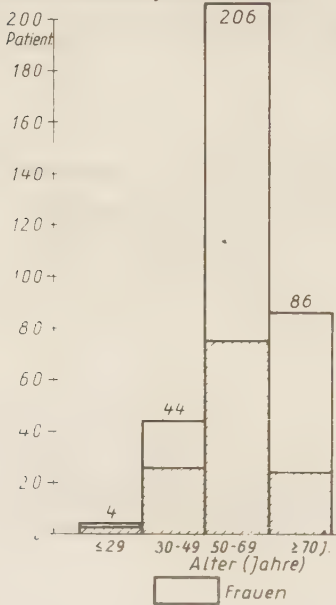


Abb.:2 Gewichtsverteilung des Patientenguts

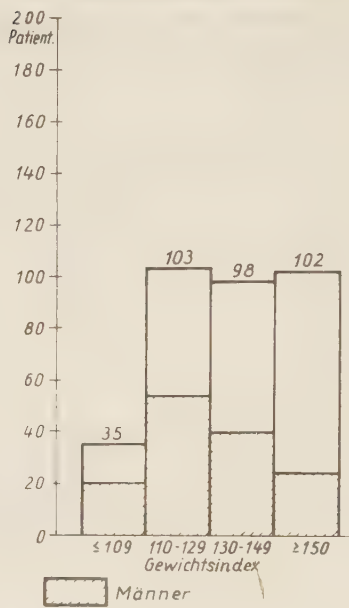


Abb. 3 Behandlungsdauer mit Glibenclamid.

Unterteilung in umgestellte (Diät, andere orale Antidiabetika, Insulin) und nicht umgestellte Patienten

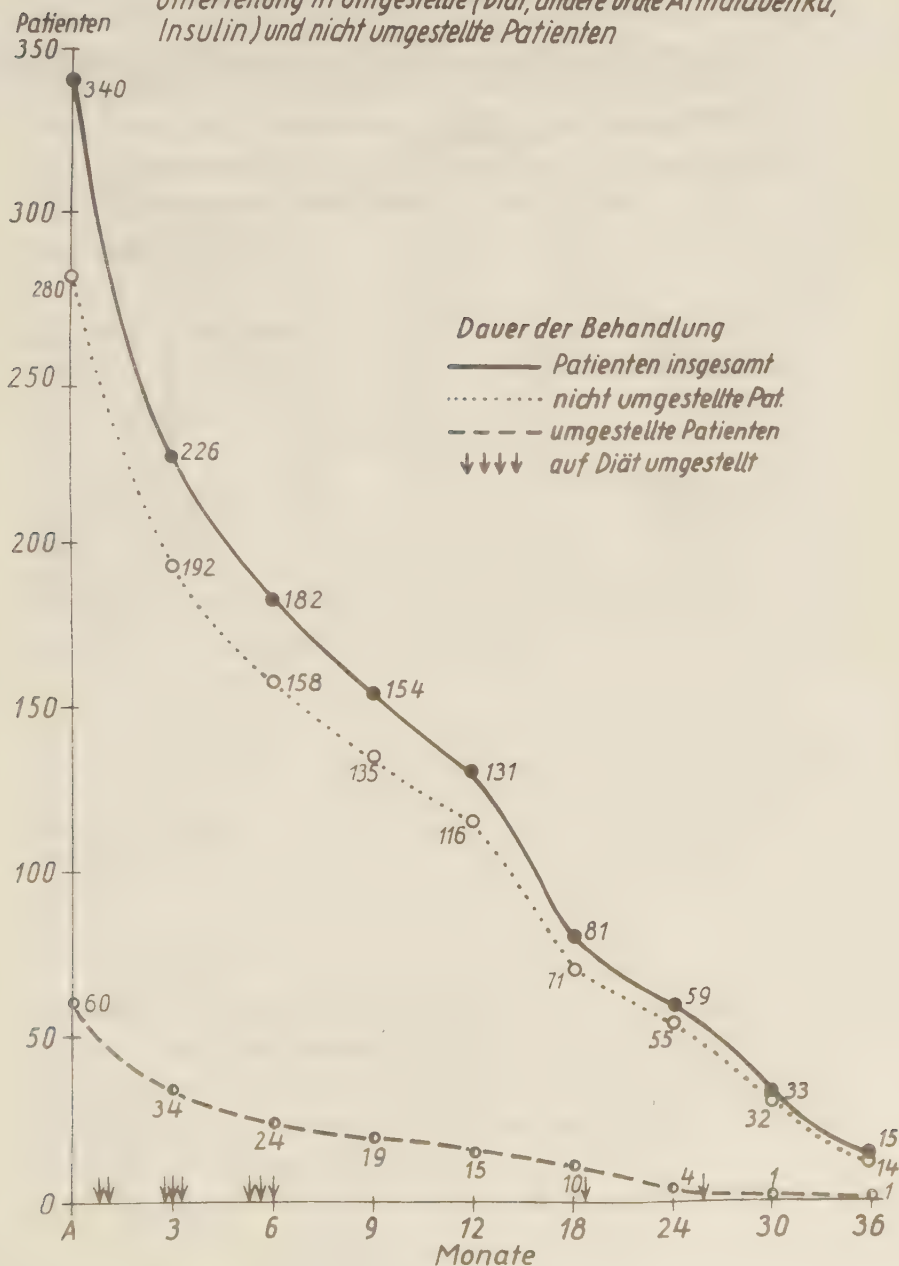
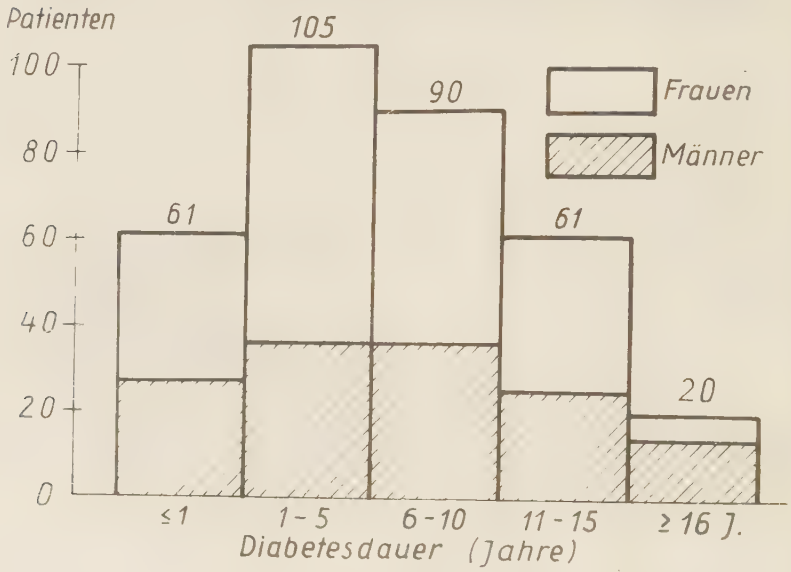


Abb.:4 Dauer des bestehenden Diabetes beim Gesamtkollektiv



5. Vorbehandlungen:

Tabelle 5 differenziert das Patientenkollektiv je nach Vorbehandlung in 3 Gruppen: oral Behandelte, mit Insulin Behandelte und Ersteinstellungen (also bis dahin Unbehandelte). Etwa die Hälfte der Patienten war vor Glibenclamid-Therapie mit SH bzw. Big.¹ vorbehandelt. Ein Viertel setzt sich aus insulinvorbehandelten Diabetikern zusammen und ein Viertel besteht aus Erstbehandlungen. Sieben Krankenblätter enthielten diesbezüglich keine Angaben.

Tabelle 5

Behandlung vor Glib.Gabe	N	prozentual zu Gesamt N	Tages- Dosis
orale Antidiabetika	183	54,3	
davon:			
SH	112	33,8	375-3000 mg
Biguanide	9	2,5	100-400 mg
SH u. Big.	62	18,0	
Insulin	81	23,5	12 - 88 E
davon:			
Ins. ohne orale Zusatzbehandlung	47	13,6	
Ins. mit oraler Zusatzbehandlung	34	9,9	
keine Vorbehandlung	69	20,1	
ohne Angabe	7	2,1	

6) Zweiterkrankungen:

Bei 35,8% sind Zweiterkrankungen (41 Männer, 81 Frauen) zu verzeichnen. Hierbei sind Galle- und Leberleiden (43 Fälle), Herz- und Kreislauferkrankungen (33 Fälle), ess. Hypertonien (31 Fälle) und Magen-Darmleiden (19 Fälle) am stärksten vertreten. Es folgen diabetische Nephropathien mit 14 Fällen und Erkrankungen der Atemwege mit 9 Fällen.

¹ Big. = Biguanide

E. ERGEBNISSE UND DISKUSSIONEN

1. Allgemeine Übersicht

Die eingeschlagene Therapie mit Glibenclamid war meist auf Dauer erfolgreich. Nur bei 25 Patienten mußte eine Umstellung auf Insulin vorgenommen werden; bei weiteren 35 Patienten konnte die Glibenclamid-Therapie wieder zu Gunsten einer rein diätischen Behandlung ($n = 9$) abgebrochen oder auf eine orale Behandlung mit "klassischen" SH übergeleitet werden ($n = 26$). Damit ergibt sich eine Versagerquote im eigentlichen Sinne von 7,3 %. Unter Berücksichtigung der Vorbehandlungsart rekrutieren sich die von Glibenclamid auf Insulin umgestellten Patienten aus folgenden Gruppen:

- 1) 21 früher oral behandelte Patienten, bei denen aber auch das stärker wirksame Glibenclamid keine ausreichende Stoffwechselführung erlaubte (11,5 % aller mit SH Vorbehandelter ($n = 183$))
- 2) Zwei erstbehandelte Patienten (3 % aller Erstbehandelter ($n = 69$))
- 3) Zwei früher mit Insulin behandelte Patienten (2,5 % aller mit Insulin vorbehandelter Patienten ($n = 81$)) bei denen also nach vorübergehender Therapie mit Glibenclamid kein ausreichender Therapie-Effekt zu erzielen war.

Nach der Glibenclamid-Phase mußten diese Versager auf durchschnittlich 40 E Insulin gesetzt werden. Diese Patienten waren im Durchschnitt 54 Jahre, die Glibenclamid-Phase dauerte im Mittel 10,5 Monate, die Gewichtszunahme innerhalb dieser Zeit betrug i. D. 0,26 kg. Die Diabetesdauer lag durchschnittlich bei 7 Jahren.

Immerhin aber konnten von 81 vormals mit Insulin behandelten Diabetikern 79 auf eine orale oder diätische Behandlung umgestellt werden; 71 von diesen wurden mit Glibenclamid erfolgreich behandelt. Nur 6 konnten auf "klassische" SH umgestellt werden (siehe Tabelle Nr. 6). Hierin zeigt sich sehr eindrucksvoll die überlegene Wirksamkeit des Glibenclamids gegenüber den bisher verwendeten SH. Unsere Beobachtungen stehen im Einklang mit diesbezüglichen Ergebnissen anderer Autoren (36, 37, 22).

Tabelle 6

Patienten vor und nach der Glib. Behandlungsdauer, Aufteilung nach Vorbehandlungsart

I Vorbehandlung	II Glibenclamidbehdg.	III fortld. Behdlg.
183 Patienten	Glibenclamidphase	21 auf Ins. umgestellt 12 auf andere orale Mittel umgestellt 2 auf Diät umgestellt 148 mit Glibenclamid weiter behandelt
81 Patienten mit Insulin vorbehandelt	Glibenclamidphase	2 auf Insulin umgestellt 2 auf Diät umgestellt 6 auf andere orale Mittel umgestellt 71 mit Glibenclamid weiter behandelt
69 Personen keine Vorbehandlung Ersteinstellung	Glibenclamidphase	8 auf andere orale Mittel umgestellt 5 auf Diät umgestellt 2 auf Insulin umgestellt 54 Glibenclamid weiter behandelt
7 Patienten ohne Angabe		

Die nächste Tabelle Nr. 7 veranschaulicht die Werte der früher mit Insulin behandelten Patienten, die nach Glibenclamid-Therapie auf Diät bzw. andere orale Präparate umgestellt wurden. Es handelt sich ausschließlich um Fälle des klassischen Altersdiabetes: Altersdurchschnitt 66,6 Jahre, Diabetesdauer durchschnittlich 6,6 Jahre. Die zum Teil recht beträchtliche Gewichtsabnahme ist als wesentlicher Faktor für die Möglichkeit einer Behandlung mit oralen SH oder Biguaniden anzusehen.

Tabelle 7

Umstellungen bei früher mit Insulin behandelten Patienten

Geschl.	Alter	Vorbehandlung	Glib. Therapie		anschließende Therapie
			Dauer	Gew. Differenz	
f	69 J.	Ins. 40 E	10 Mo.	- 9 kg	Dipar
m	71 J.	Ins. 32 E	40 Mo.	- 13 kg	Dipar
f	63 J.	Ins. 28 E	3 Mo.	- 1 kg	Dipar
m	65 J.	Ins. 28 E	4 Mo.	+ 1 kg	Rastinon
m	71 J.	Ins. 28 E	6 Mo.	- 4 kg	Diät
f	68 J.	Ins. 20 E	8 Mo.	+ 3 kg	Silubin
f	61 J.	Ins. 20 E	3 Mo.	+ 1 kg	Rastinon
m	63 J.	Ins. 12 E	1 Mo.	+ 1 kg	Diät

Auch die Patienten, bei denen es möglich war, die Stoffwechsellage nach Glibenclamid-Therapie mit reiner Diät gut einzustellen, sind getrennt in Tabelle aufgeführt. (Durchschnittsalter: 63,8 Jahre). Auch hier kommt der Gewichtsabnahme eine entscheidende Bedeutung für die Möglichkeit der Diätbehandlung allein zu.

Tabelle 8

Umstellungen auf Diät

Geschl.	Alter	Vorbehandlung	Glib. Therapie		anschließende Therapie
			Dauer	Gew. Differenz	
m	63 J.	Glib.	26 Mo.	- 4 kg	Diät
m	63 J.	keine	19 Mo.	- 1 kg	Diät
m	71 J.	Ins. 28 E	6 Mo.	- 4 kg	Diät
f	63 J.	keine	5 Mo.	- 2 kg	Diät
f	71 J.	Dipar	5 Mo.	- 2 kg	Diät
m	66 J.	keine	3 Mo.	- 5 kg	Diät
m	61 J.	Ins. 20 E	3 Mo.	+ 1 kg	Diät
m	63 J.	keine	1 Mo.	- 5 kg	Diät
f	56 J.	keine	1 Mo.		Diät

2. Histogramme

Darstellungen und Auswertungen

Um einen Überblick über die Qualität der Nüchternblutzuckerwerte, der Cholesterin- und Triglyzeridwerte unter Glibenclamid-Therapie zu erhalten, wurden Histogramme angefertigt, die die jeweilige Verteilung der Werte nach 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 und 36 Monate darstellen.

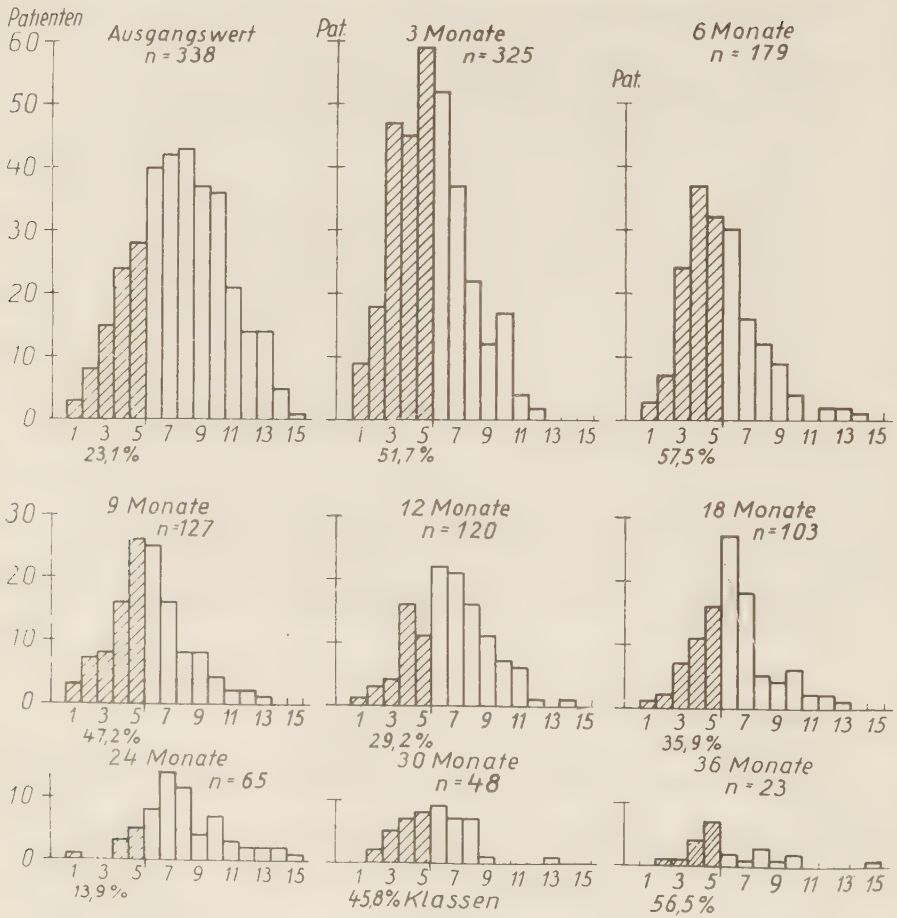
Die Histogramme der NBZ¹ (Abb. 9) lassen unter Therapie eine deutliche Linksverschiebung der Häufigkeitsverteilung erkennen: Die Fallzahlen mit gut eingestellten Patienten - d.h. Nüchternblutzucker unter 140 mg % - nehmen unter Glibenclamidtherapie zu. Diese Linksverschiebung der Häufigkeitsverteilung ist vom 12. Monat der Therapie an nicht mehr nachweisbar; hier entspricht die Häufigkeitsverteilung den Blutzuckereinstellungen in den nunmehr allerdings zahlenmäßig kleineren Kollektiven mehr der Verteilung des Ausgangskollektivs d.h. vor Beginn der Glibenclamid-Therapie.

Das Verhalten der TG und Cholesterin-Spiegel im Serum unter Glibenclamidbehandlung zeigen übersichtsmäßig die Histogramme in Abbildungen 10 und 11. Alle Patienten, die außer Glibenclamid noch andere Medikamente mit lipidsenkenden Eigenschaften erhalten hatten (Nikotinsäure, Clofiprat), wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Im Falle der Triglyzeridwerte ist nach 3 Monaten eine deutliche Zunahme der Klassenbesetzung des Bereichs bis 200 mg % zu erkennen. Später sind keine sicheren Unterschiede mehr zu konstatieren. Beim Cholesterin ist eine systematische Verschiebung der Klassenbesetzung unter Glibenclamid nicht erkennbar.

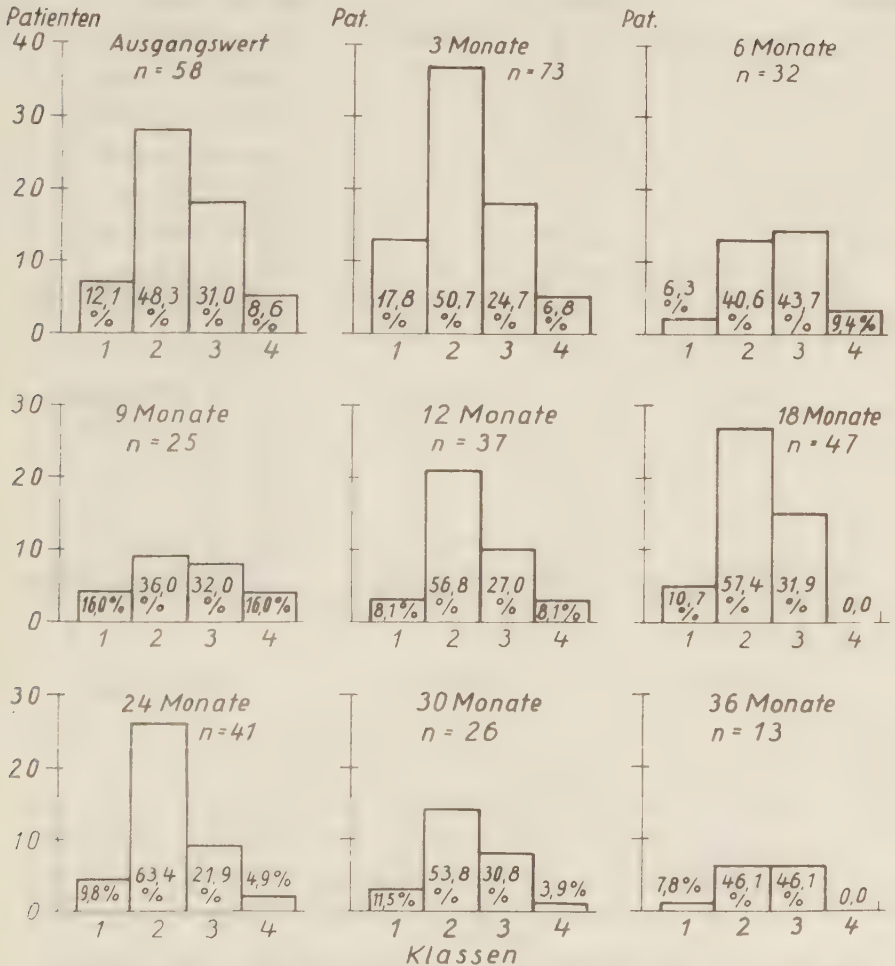
¹ Im folgenden steht die Abkürzung NBZ stets für Nüchternblutzuckerwert.

Abb. 9 Histogramm der Nüchternblutzuckerwerte



Erläuterung zu den Klassenbesetzungen siehe S.21

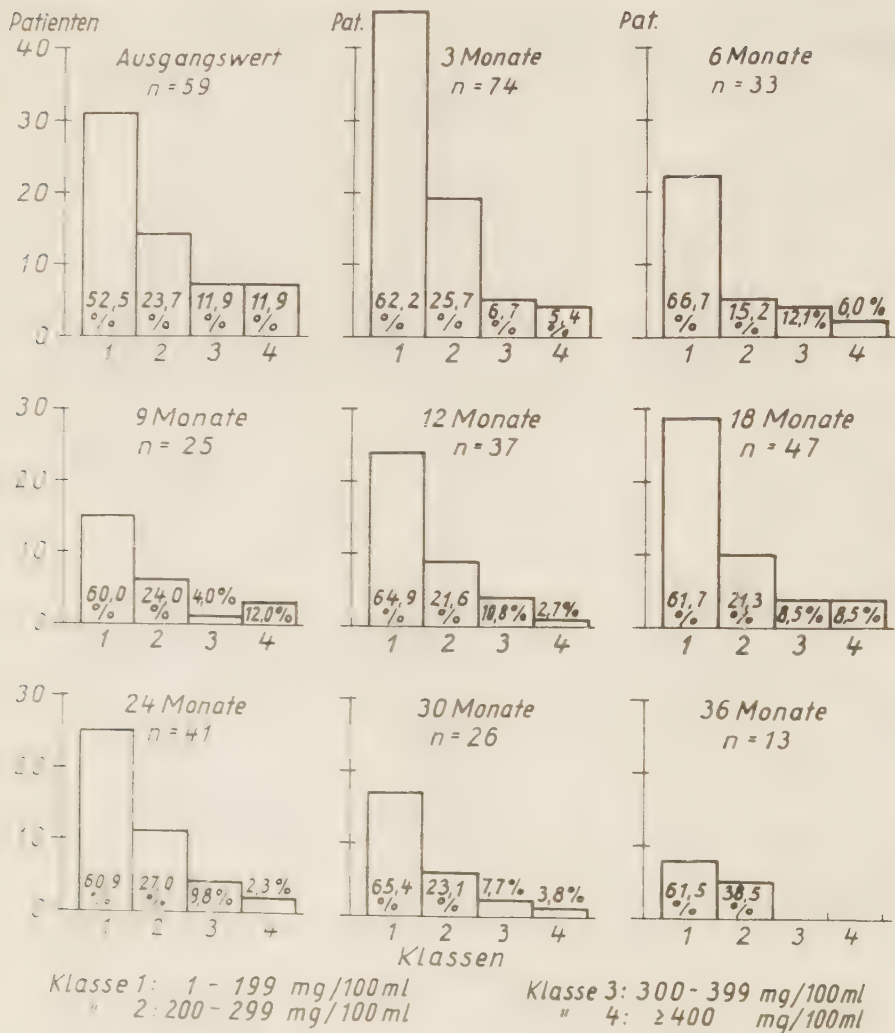
Abb. 10 Histogramm der Cholesterin-Werte



Klasse 1 1 - 199 mg/100ml
 " 2: 200 - 299 mg/100ml

Klasse 3: 300 - 399 mg/100ml
 " 4: ≥ 400 mg/100ml

Abb. 11 Histogramm der Triglycerid-Werte



Erläuterung zu Abb. 9

einschließlich	/	ausschließlich
1. Klasse NBZ 40 mg %	-	60 mg %
2. Klasse NBZ 60 mg %	-	80 mg %
3. Klasse NBZ 80 mg %	-	100 mg %
4. Klasse NBZ 100 mg %	-	120 mg %
5. Klasse NBZ 120 mg %	-	140 mg %
6. Klasse NBZ 140 mg %	-	180 mg %
7. Klasse NBZ 160 mg %	-	180 mg %
8. Klasse NBZ 180 mg %	-	200 mg %
9. Klasse NBZ 200 mg %	-	220 mg %
10. Klasse NBZ 220 mg %	-	240 mg %
11. Klasse NBZ 240 mg %	-	260 mg %
12. Klasse NBZ 260 mg %	-	280 mg %
13. Klasse NBZ 280 mg %	-	300 mg %
14. Klasse NBZ 300 mg %	-	320 mg %
15. Klasse NBZ 320 mg %	-	340 mg %

3. Mittelwerte

Darstellungen und Auswertungen

Um einen genauen Einblick in die Veränderung des NBZ des Körpergewichts, der Glucosurie, der Cholesterin- und Triglycerid-Werte sowie der Dosis von Glibenclamid im Verlaufe der Behandlung zu erhalten, wurden Mittelwertsberechnungen durchgeführt und grafisch dargestellt. Zur statistischen Prüfung auf Signifikanz von Mittelwerten wurden die 95 % Konfidenzbereiche der entsprechenden Mittelwerte herangezogen.

Nach Betrachtung des Gesamtkollektivs wurde dieses, um den Einfluß von Alter, Geschlecht, Gewicht, sowie Medikamenten und verschiedenen Vorbehandlungsarten auf die Glibenclamid-Therapie abzugrenzen, in folgende Teilkollektive gegliedert:

Aufstellung des Patientenguts mit Angaben der grafischen Darstellungen

3.1. Gesamtkollektiv Abb. 12a

3.1.1. Geschlecht

3.1.1.1. Frauen Abb. 26

3.1.1.2. Männer Abb. 27

3.2. Kollekt. mit alleiniger Glibenclamid Behandlung Abb. 13

3.3. Kollekt. mit Zusatzbehandlung Abb. 14

3.2.1.	Durchlaufende Behandlung	
3.2.1.1.	12 Monate	Abb. 15
3.2.1.2.	24 Monate	Abb. 16
3.2.1.3.	30 Monate	Abb. 17
3.2.1.4.	12 Monate Frauen	Abb. 18
3.2.1.5.	12 Monate Männer	Abb. 19
3.2.1.6.	24 Monate Frauen	Abb. 20
3.2.1.7.	24 Monate Männer	Abb. 21
3.2.1.8.	30 Monate Frauen	Abb. 22
3.2.1.9.	30 Monate Männer	Abb. 23
3.2.2.	Einteilung nach Vorbe- handlungen	Abb. 24
3.2.2.1.		Abb. 24e
3.2.2.2.	SH	Abb. 24d
3.2.2.3.	Glibenclamid	Abb. 24b
3.2.2.4.	Insulin	Abb. 24c
3.2.2.5.	SH + Big.	Abb. 24a
3.2.3.	Einteilung nach Diabetes- dauer	Abb. 25
3.2.4.	Einteilung nach Geschlecht	
3.2.4.1.	Frauen	Abb. 28
3.2.4.2.	Männer	Abb. 29
3.2.5.	Einteilung nach Geschlecht und Gewicht	
3.2.5.1.	niedergewichtige Frauen	Abb. 32
3.2.5.2.	niedergewichtige Männer	Abb. 33
3.2.5.3.	höhergewichtige Frauen	Abb. 34
3.2.5.4.	höhergewichtige Männer	Abb. 35
3.2.6.	Alter	
3.2.6.1.	bis 50 Jahre	Abb. 36
3.2.6.2.	über 50 Jahre	Abb. 38

3.3.1.	Geschlecht	
3.3.1.1.	Frauen	Abb. 30
3.3.1.2.	Männer	Abb. 31
3.3.2.	Einteilung nach Alter	
3.3.2.1.	bis 50 Jahre	Abb. 37
3.3.2.2.	über 50 Jahre	Abb. 37
3.3.3.	Männer über 50 Jahre	Abb. 38

3.1. Gesamtkollektiv

Abb. 12a zeigt die Ergebnisse beim Gesamtkollektiv. Die Nüchternblutzuckerkurve weist einen statistisch signifikanten Rückgang der Werte innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Glibenclamidgabe auf. Der Mittelwert fällt von $185,8 \pm 64,2$ auf $137,2 \pm 46,4$ ab; die mittlere Glibenclamiddosis beträgt $7,2 \pm 3,9$ mg. Im weiteren Verlauf ist nach dem 6. Monat die Tendenz eines langsam steigenden Blutzuckerwerts auf etwa 150 mg % zu erkennen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Tiefstwert nach 3 bzw. 6 Monaten liegt jedoch nicht vor. Nach 36 Monaten tritt eine Überschneidung der Konfidenzbereiche mit dem Ausgangswert auf. Dies ist sicherlich durch die geringe Fallzahl zu erklären. Mit steigendem Mittelwert des NBZ ist keine statistisch signifikante Steigerung der mittleren Dosis nachzuweisen. So stellt sich die Frage, ob sich der Blutzuckerwert nicht durch eine besser angepasste d.h. noch höhere Dosierung von Glibenclamid besser hätte einstellen lassen.

Die Darstellung der Glucosurie trifft nur für Patienten zu, bei denen eine Glucosurie nachzuweisen war; deshalb sind Fallzahl des NBZ und Fallzahl der Glucosuriedarstellung zu vergleichen. Die anfängliche Häufigkeit von 40,8% Patienten mit Glucosurie fällt nach 3 Monaten auf 30,6%, nach 6 Monaten liegt sie bei 34%, nach 9 Monaten bei 28,3% usw. (siehe Abb. 12b).

Bei den Patienten mit Glucosurie ist anfänglich bis etwa zum 9. Monat ein deutlicher Rückgang der Glucosemenge im 24 Std. Harn vorhanden, statistisch jedoch nicht signifikant. Später nähert sich dieser Wert dem Ausgangswert.

Der mittlere Triglyzerid- und Cholestrinspiegel zeigt anfangs eine fallende Tendenz, diese Unterschiede bleiben aber außerhalb der statistischen Signifikanz. Die fallende Tendenz ist beim Triglyzerid- deutlicher ausgeprägt als beim Cholesterinspiegel.

Zusammenfassend lassen unsere Ergebnisse folgenden Schluß zu:

Nach Beginn der Glibenclamid-Therapie wird der Nüchternblutzucker signifikant über Monate gesenkt. Besonders ausgeprägt ist der blutzuckersenkende Effekt im Verlauf der ersten neun Behandlungsmonate, danach verringert sich die Wirksamkeit.

Abb.: 12a Mittelwerte des Gesamtkollektivs

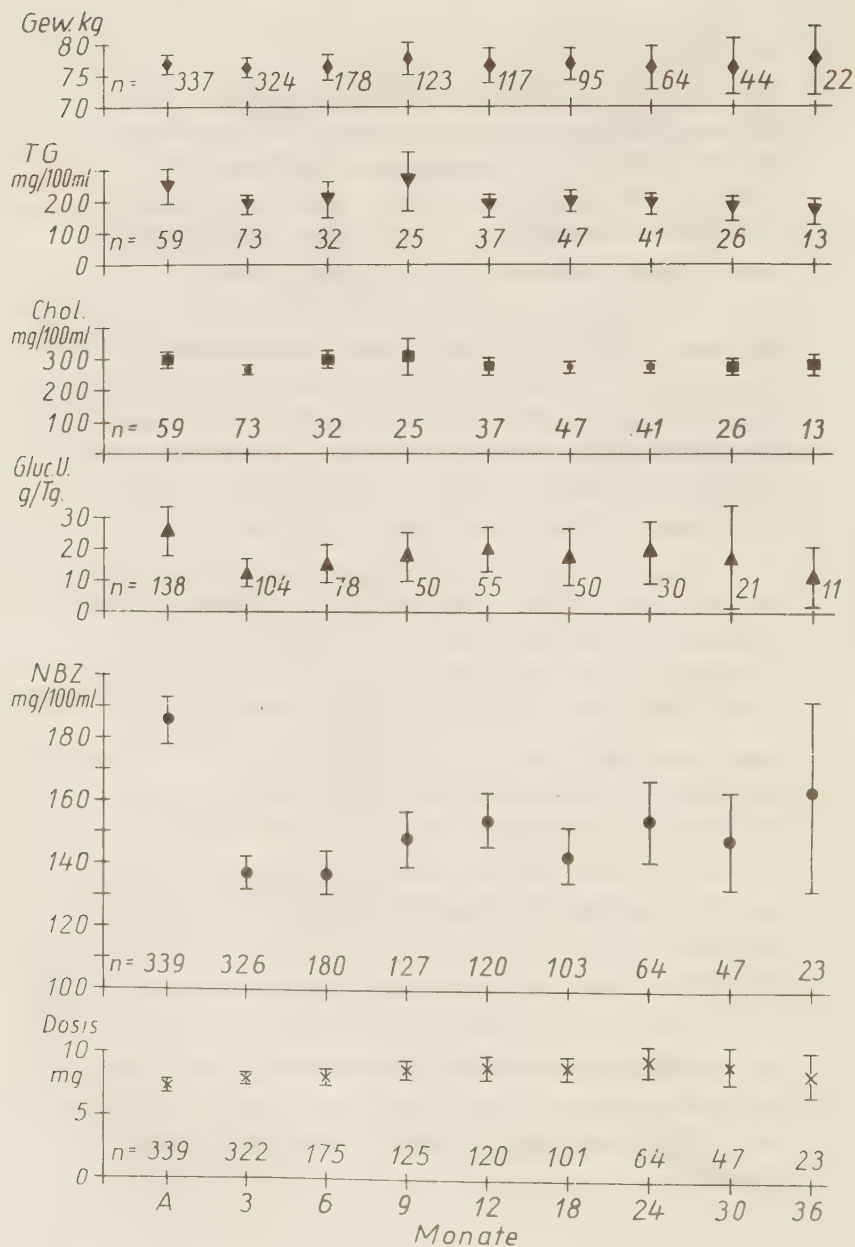


Abb. 12b Glukose-, Aceton- und Eiweißbefunde
des Gesamtkollektivs

Patienten
350

340

300

250

200

150

100

50

0

- Patienten insgesamt
- Glucosurie positiv
- - - Acetonurie positiv
- . - Eiweißbef. i. Harn positiv

226

182

154

131

81

59

33

139

104

77

53

54

50

30

22

11

23

21

12

5

13

3

8

3

6

3

9

3

2

9

3

2

3

A

3

6

9

12

18

24

30

36

Monate

Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Zusatz- behandlung

3.2. Zweihundertsechs Patienten (Abb. 13) (Durchschnittswerte: Alter 60,7 Jahre, Gewichtsindex 1,32, Diabetesdauer 7 Jahre, Glibenclamidbehandlung 10 Monate) erhielten ausschließlich Glibenclamid.

3.3. 133 Patienten (Abb. 14) (Durchschnittswerte: Alter 62,3 Jahre, Gewichtsindex 1,39, Diabetesdauer 7,8 Jahre, Behandlungsdauer 14,1 Monate) wurden zusätzlich mit Biguaniden behandelt. Letzteres Kollektiv gruppiert sich aus 27 Ersteinstellungen, 50 mit Insulin vorbehandelten und 56 früher oral behandelten Patienten. Bei dem Patientengut mit Zusatzbehandlung verändern sich die Mittelwerte der geprüften Stoffwechselgrößen im Vergleich zu den Werten des Kollektivs mit reiner Glibenclamidtherapie nicht. Insbesondere ist auf die nahezu identischen Mittelwerte des Körpergewichts während der gesamten Beobachtungsdauer hinzuweisen. Bezüglich der mittleren Werte der Glibenclamiddosis fällt auf, daß diese bei dem Kollektiv mit Zusatzbehandlung in den ersten 18 Behandlungsmonaten statistisch signifikant höher liegen als beim Vergleichskollektiv. Die Indikation für eine Zusatzbehandlung ist eine unbefriedigende Einstellung unter reiner Glibenclamidbehandlung. Die Darstellungen zeigen jedoch, daß mit einer Zusatz-Therapie kein besseres Ergebnis zu erzielen ist.

Beobachtung an Patienten mit durchgehender Behandlung über 12, 24 und 30 Monate

Da das Patientenkollektiv im Verlauf der Beobachtung stets anders zusammengesetzt ist, sind die genannten Wirkungsverläufe nicht allein vom Glibenclamid beeinflusst, sondern ebenso durch die vom behandelnden Arzt getroffene Patienten-Auswahl.

Um die wechselnde Patientenzusammensetzung auszuschalten, wurden solche Patienten gesondert betrachtet, die über zwölf, vierundzwanzig und dreißig Monate durchgehend allein mit Glibenclamid behandelt worden waren. Zum Vergleich dient die grafische Darstellung der rein mit Glibenclamid behandelten Patienten (Abb. 13).

Abb.:13 Mittelwerte des Kollektivs mit reiner Glibenclamidgabe

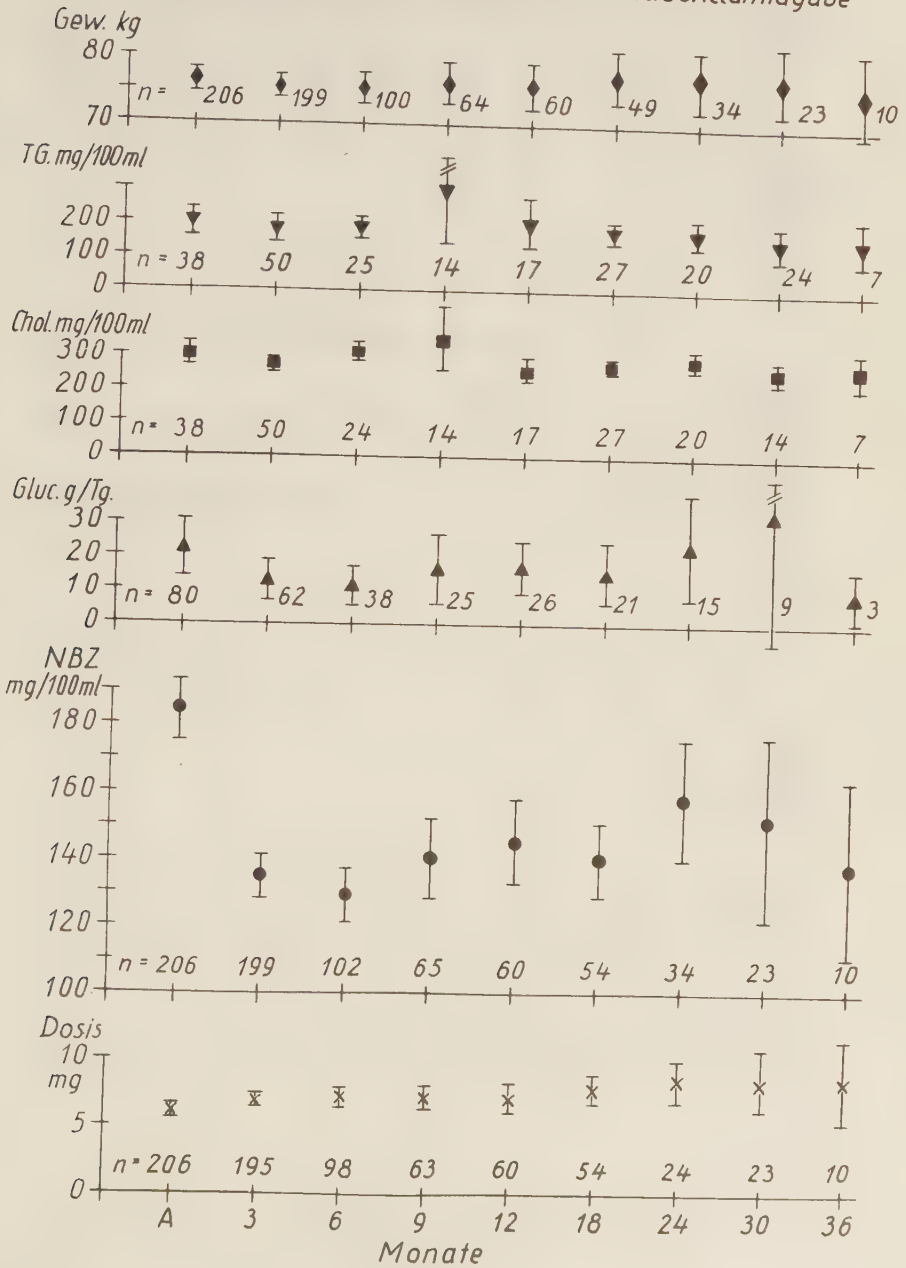
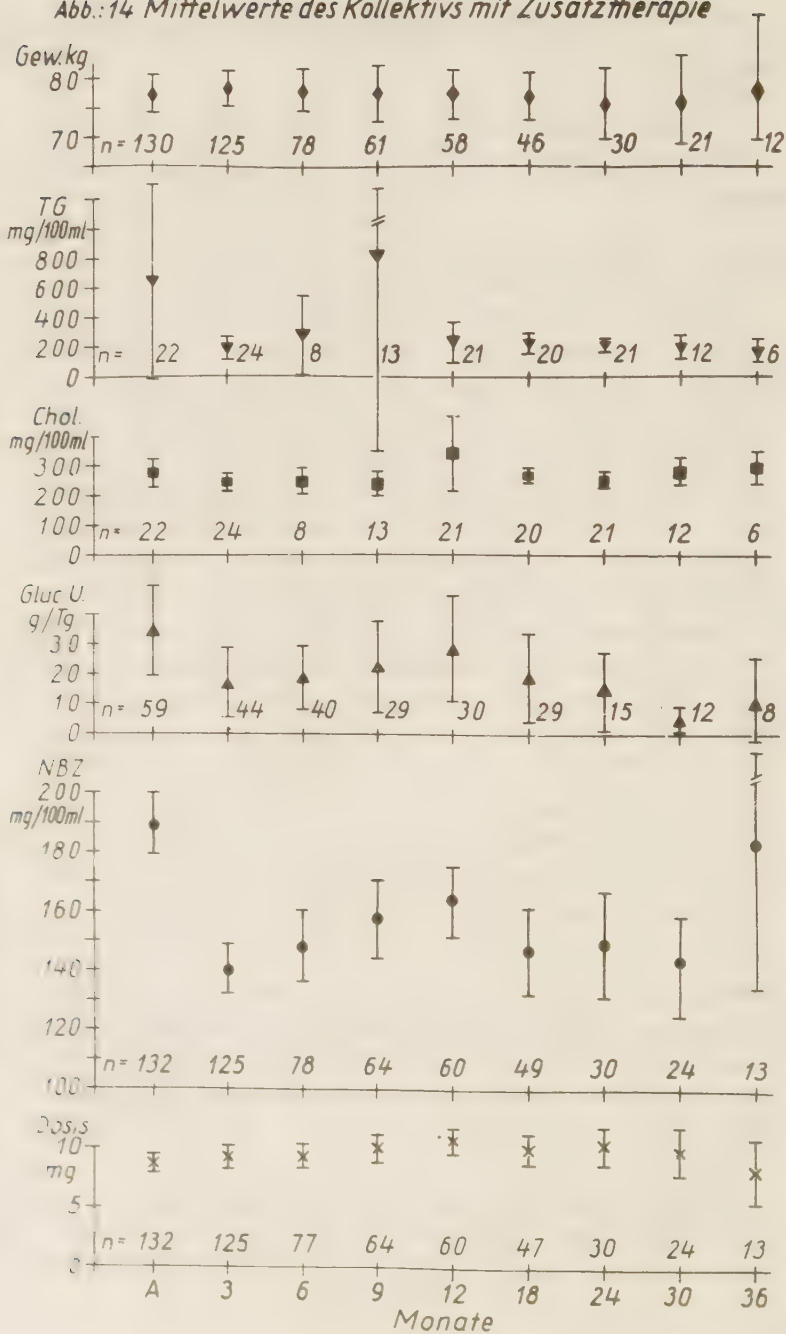


Abb.:14 Mittelwerte des Kollektivs mit Zusatztherapie



3.2.1.1. Bei einer Beobachtungszeit von 12 Monaten ergeben sich bezüglich der Nüchternblutzuckerwerte keine Abweichungen gegenüber dem Vergleichskollektiv (siehe Abb. 15). Auch hier zeigt sich ab 9. Monat ein Anstieg des mittleren NBZ bei gleichbleibender mittlerer Dosierung. Bei diesem Teilkollektiv liegt die Dosis signifikant niedriger als beim Vergleichskollektiv. Bezüglich der anderen Meßgrößen treten keine Unterschiede auf. Die Durchschnittswerte der 70 Patienten dieses Teilkollektivs sind: Alter 60,6 Jahre, Gewichtsindex 1,36 Diabetesdauer 7,6 Jahre, Behandlungszeit 22,5 Monate.

3.2.1.2. Durchgehende Behandlung über 24 Monate (Abb. 16)

Bei Fortsetzung der Beobachtungszeit bei durchgehend behandelten einheitlichen Patienten ergeben sich keine Unterschiede bezüglich des Ablaufs des NBZ und der übrigen Meßgrößen. Auch bei der mittleren Dosis ist außer einer signifikant niedrigeren Anfangsdosierung kein Unterschied zum Vergleichskollektiv nachzuweisen. Verständlicher Weise sind die Konfidenzbereiche bei den Teilkollektiven infolge der geringen Fallzahl breiter. Bei dem über 14 Monate beobachteten Kollektiv liegen die Durchschnittsdaten bei: Alter 64,7 Jahre, Gewichtsindex 1,41, Diabetesdauer 8,8 Jahre, Glibenclamidbehandlung 31 Monate.

3.2.1.3. Die 21 Personen, die wir über 30 Monate regelmäßig kontrollierten, waren durchschnittlich 64,5 Jahre, Gewichtsindex i.M. 1,44, Dauer des Diabetes i.M. 9,6 Jahre, Behandlungszeit durchschnittlich 33 Monate. Bemerkenswert ist, daß das mittlere Körpergewicht bei den Teilkollektiven "24 Monate" bzw. "30 Monate durchgehende Behandlung" zu Beginn wesentlich höher liegt als beim Gesamtkollektiv. Im Verlauf der Beobachtungszeit fallen die Gewichtswerte schrittweise ab und erreichen vom 9. Monat an die Mittelwerte des Gesamtkollektivs. So zeigt sich in den Teilkollektiven im Gegensatz zum Gesamtkollektiv eine deutliche Tendenz zur Gewichtsreduktion, welche im Extremfall eine Gewichts Differenz von 7,1 kg in 30 Monaten beträgt (Abb. 17).

Abb.: 15 Mittelwerte des 12 Monate durchgehend beobachteten Kollektivs

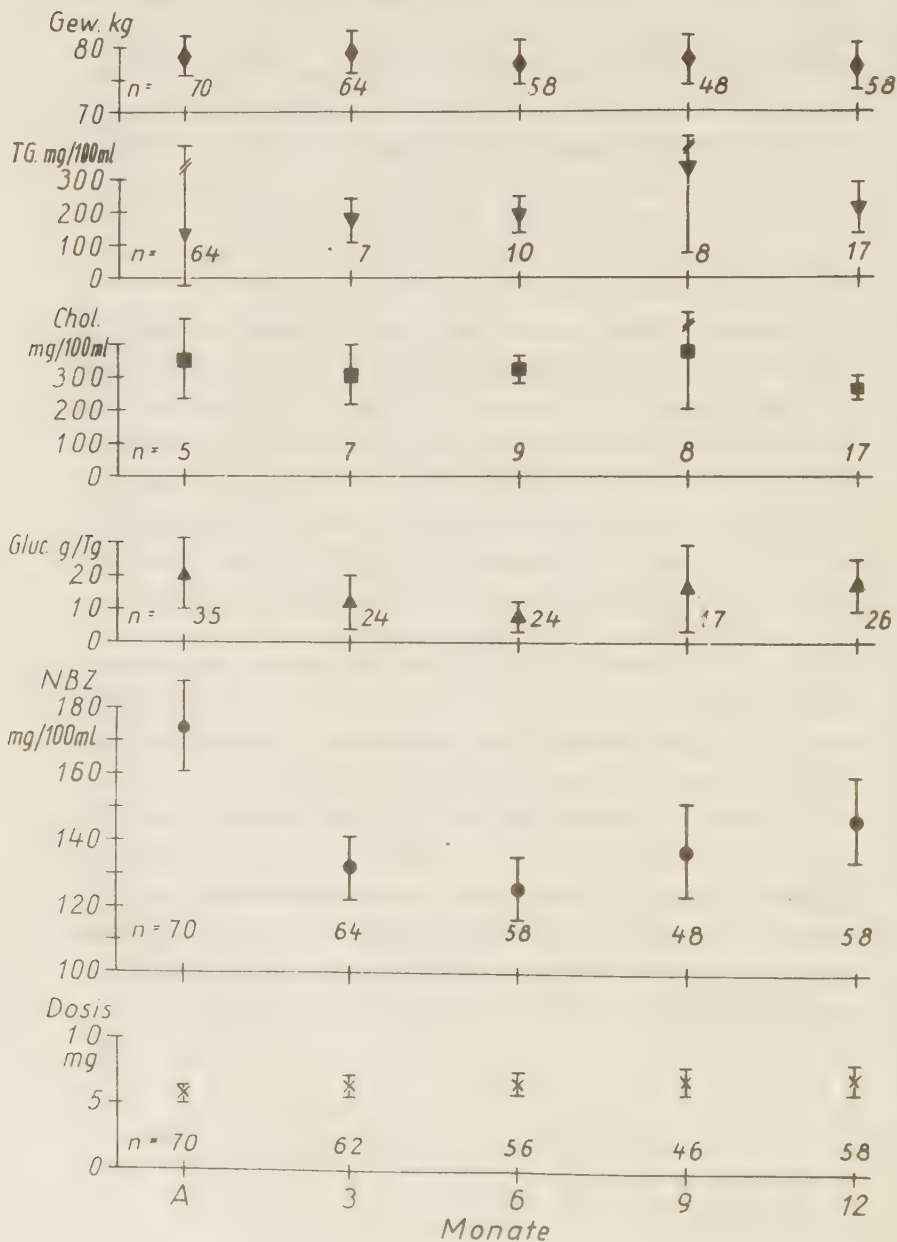


Abb.: 16 Mittelwerte des 24 Monate durchgehend beobachteten Kollektivs

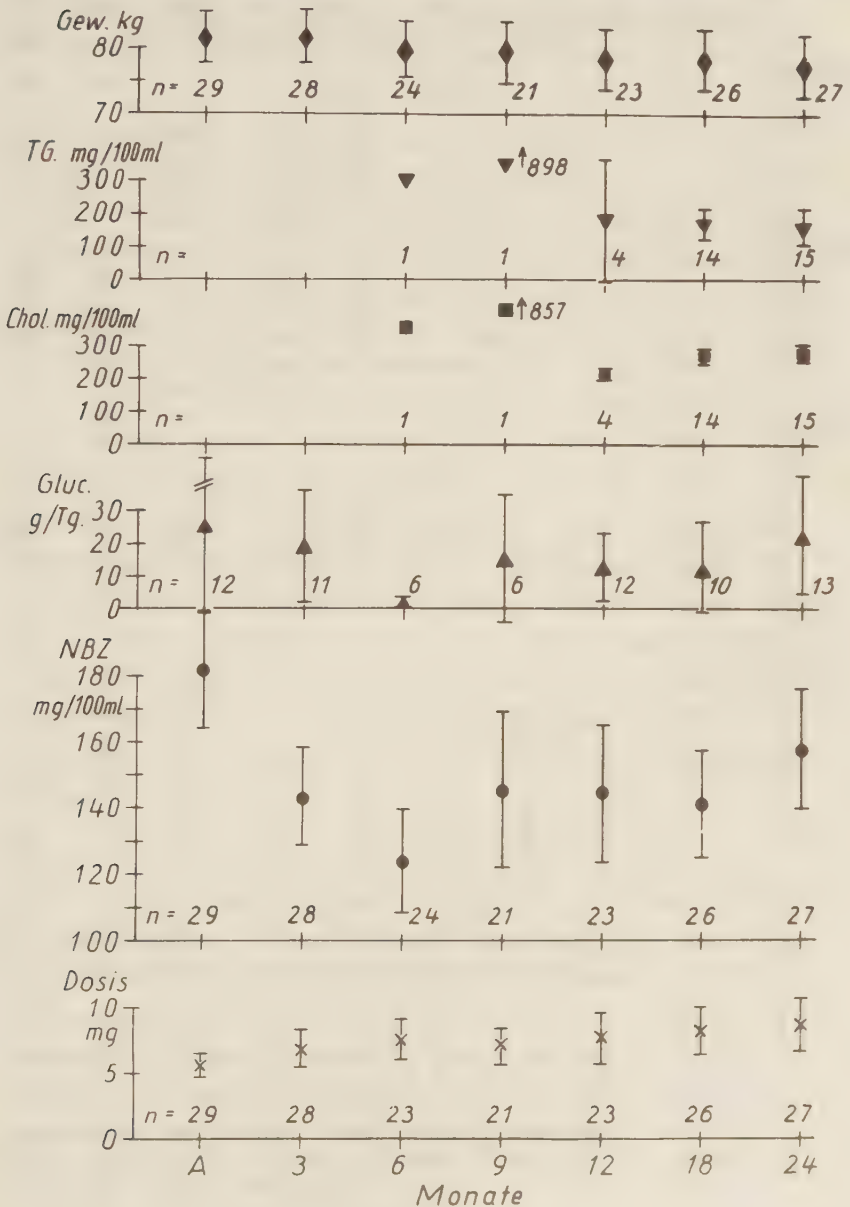
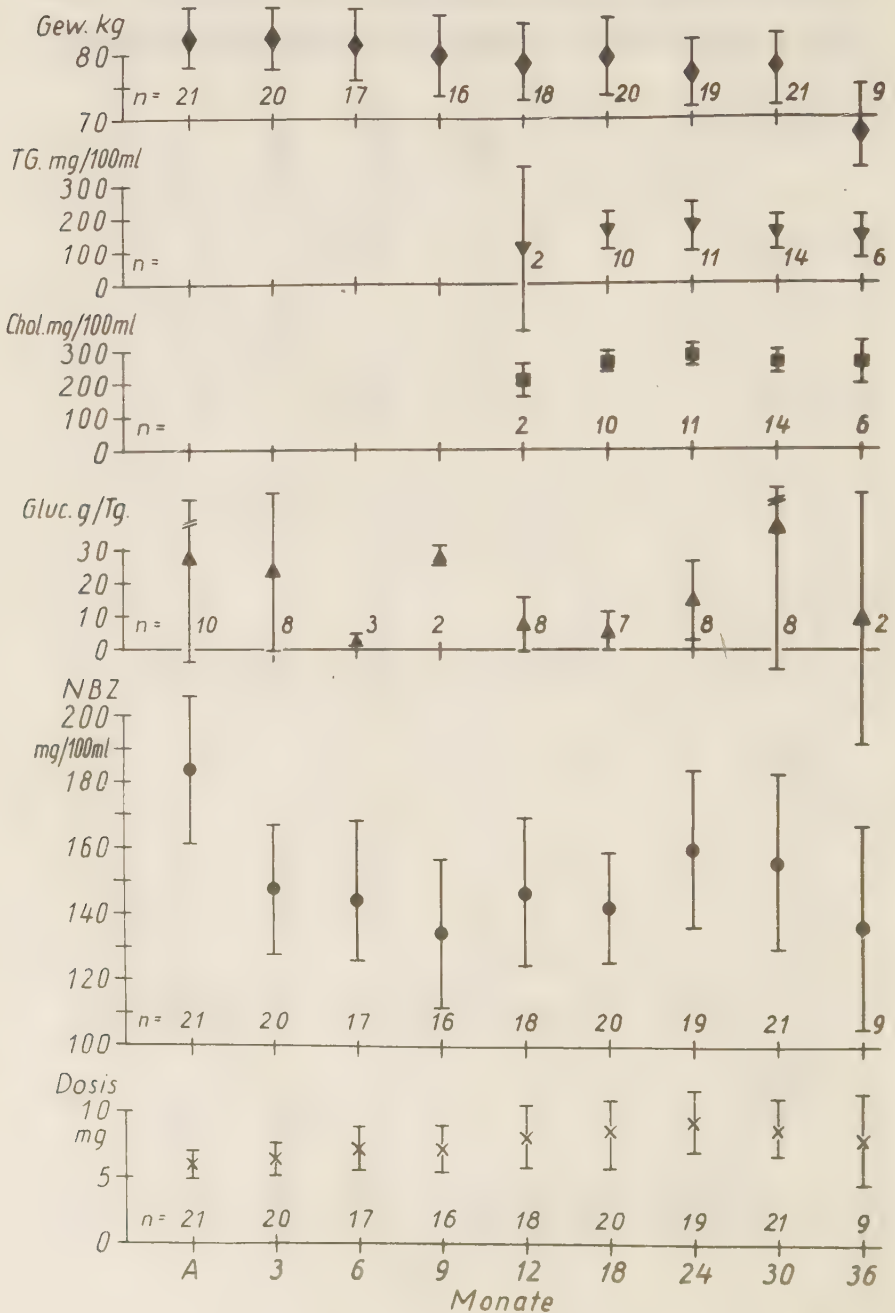


Abb. 17 Mittelwerte des 30 Monate durchgehend beobachteten Kollektivs



3.2.1.4.-3.2.1.6. Eine Aufgliederung der Teilkollektive in Männer und Frauen (siehe Abb. 18 - 23) ergibt keine wesentlichen Differenzen des Verlaufs des NBZ und der mittleren Dosierung im Vergleich zum Gesamtkollektiv bzw. Teilkollektiv "Männer" und "Frauen". Auffallend sind allerdings die jeweils niedrigeren Mittelwerte des NBZ bei Männern des Teilkollektivs im Gegensatz zu den Frauen des entsprechenden Teilkollektivs.

Die Beobachtungen der Teilkollektive bestätigen also die am Gesamtkollektiv erhaltenen Ergebnisse in Bezug auf den Ablauf der Blutzuckerkurve und der anderen Meßwerte über die gesamte Behandlungsdauer. Lediglich das mittlere Körpergewicht fällt in den Teilkollektiven stärker ab. Nach Ausschaltung des Einflusses der stets wechselnden Zusammensetzung des Patientenguts auf den Behandlungsablauf ist also kein anderes Ergebnis als das des Gesamtkollektivs zu erwarten.

3.2.2. Betrachtung der Patienten gruppiert nach Vorbehandlung

3.2.2.1. Ersteinstellungen: (Abb. 24e)

Bei den ersteingestellten Diabetikern liegt das Alter im Mittel bei 60,2 Jahren, Gewichtsindex bei 1,36, Diabetesdauer 3,3 Jahre, Behandlungszeit mit Glibenclamid 6,9 Monate. Der sehr hohe NBZ-Ausgangswert von $220,3 \text{ mg} \pm 73,8$ wird durch Glibenclamid anfänglich auf $122,4 \text{ mg} \pm 40,3$ im Mittel gesenkt. Jedoch haben wir trotz starker Erhöhung der Dosis einen langsamen, aber stetig ansteigenden Blutzuckerwert zu verzeichnen, dessen Konfidenzbereich sich nach 2 Jahren mit dem des Ausgangswertes überschneidet; auf die niedrige Patientenzahl sei ausdrücklich hingewiesen.

3.2.2.2. Mit SH vorbehandelte Patienten: (Abb. 24d)

Die 81 mit SH vorbehandelten Patienten (62,5 Jahre i.D., 1,33 Gewichtsindex, 7,9 Jahre diabetisch, 11,7 Monate Glibenclamidbehandlung) haben über 2 Jahre lang mit Glibenclamid eine statistisch signifikante NBZ-Senkung in Bezug auf den Ausgangswert. Hierin kommt die stärkere blutzuckersenkende Wirkung des Glibenclamids im Vergleich zu anderen SH deutlich zum Ausdruck. Die Überschneidung der Konfidenzbereiche ab 24. Monat nach Behandlungsbeginn ist wiederum durch die niedrige Probandenzahl $n = 13$ zu erklären.

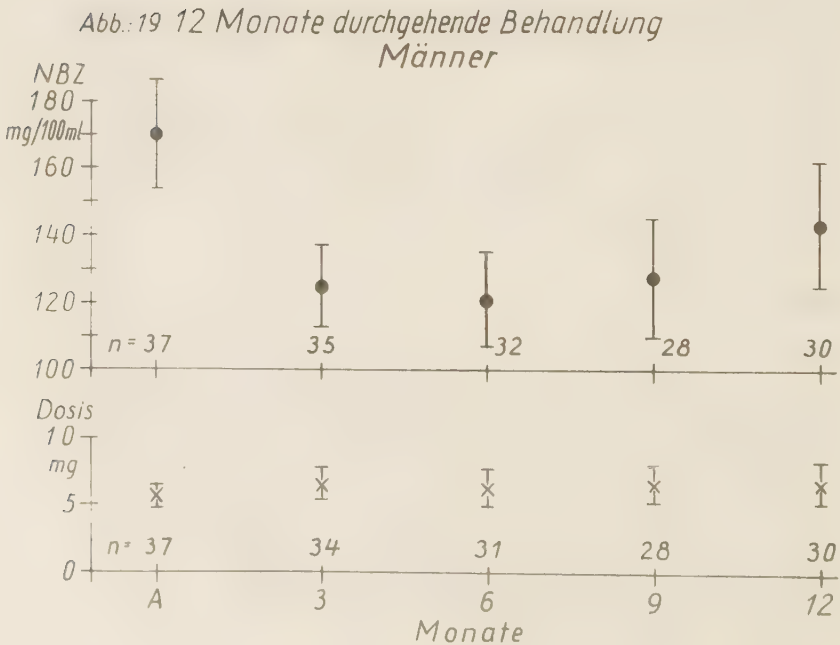
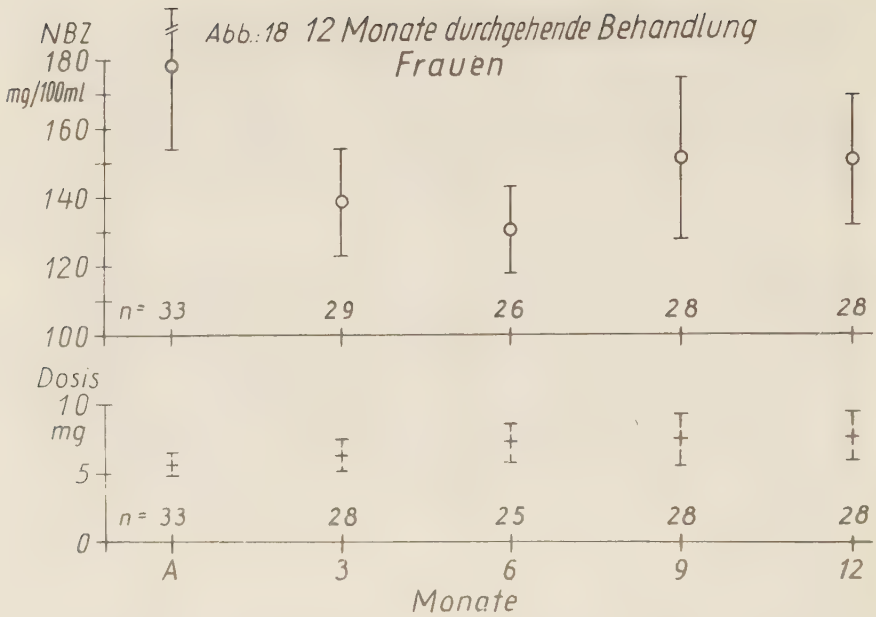


Abb.: 20 24 Monate durchgehende Behandlung

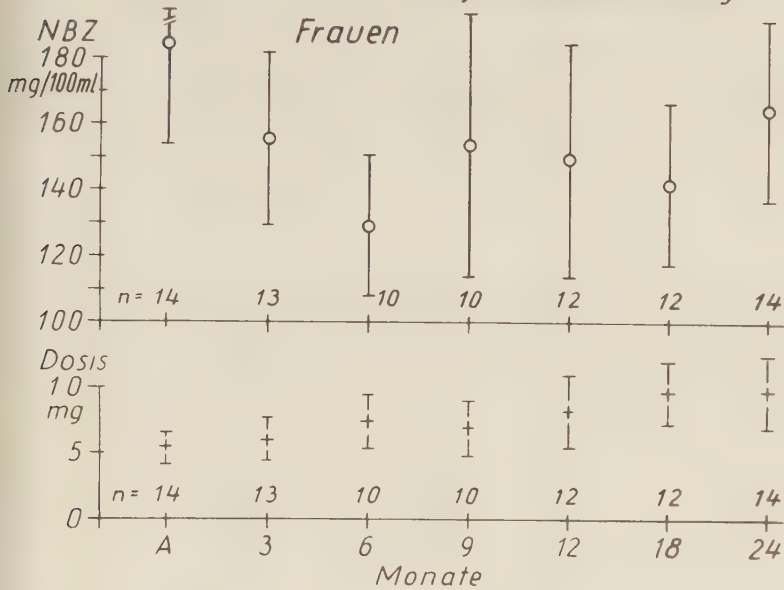


Abb.: 21 24 Monate durchgehende Behandlung

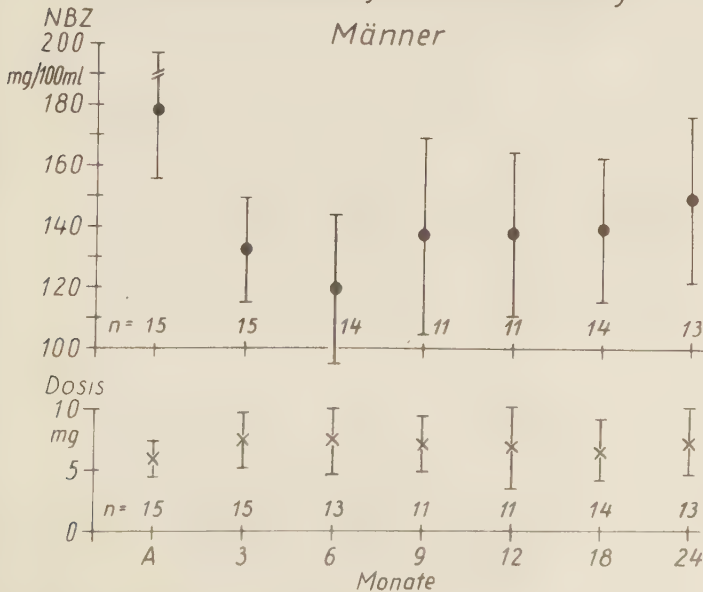


Abb.: 22 30 Monate durchgehende Behandlung

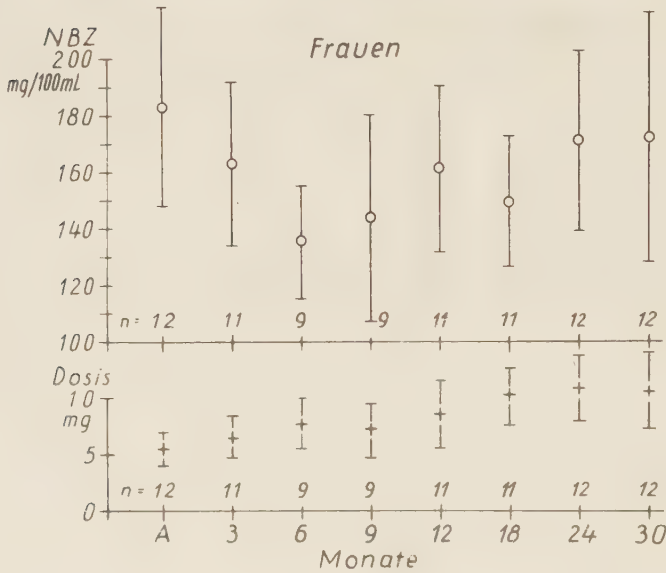
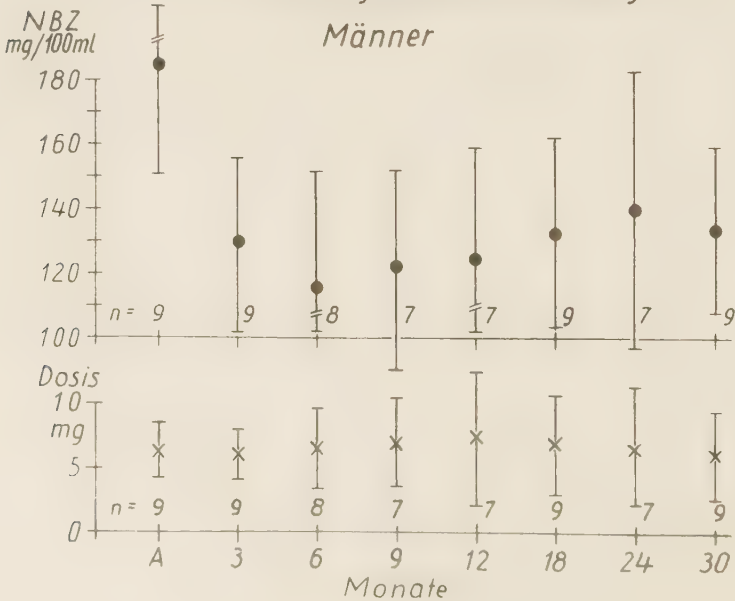


Abb.: 23 30 Monate durchgehende Behandlung



3.2.2.3. Mit Glibenclamid vorbehandelte Patienten: (Abb. 24b)

Bei 31 Patienten (Durchschnittswerte 59,6 Jahre, 1,34 Gewichtsindex, 6,3 Jahre diabetisch, 8,3 Monate Glibenclamidbehandlung) ist durch variierte Dosierung des Glibenclamids und sicherlich diätische Beratung zunächst eine Besserung der Stoffwechsellage gelungen. Nach einem Jahr ist dies statistisch nicht mehr signifikant, was angesichts der niedrigen Patientenzahl keine zuverlässig Aussagekraft besitzt.

3.2.2.4. Mit Insulin vorbehandelte Patienten: (Abb. 24c)

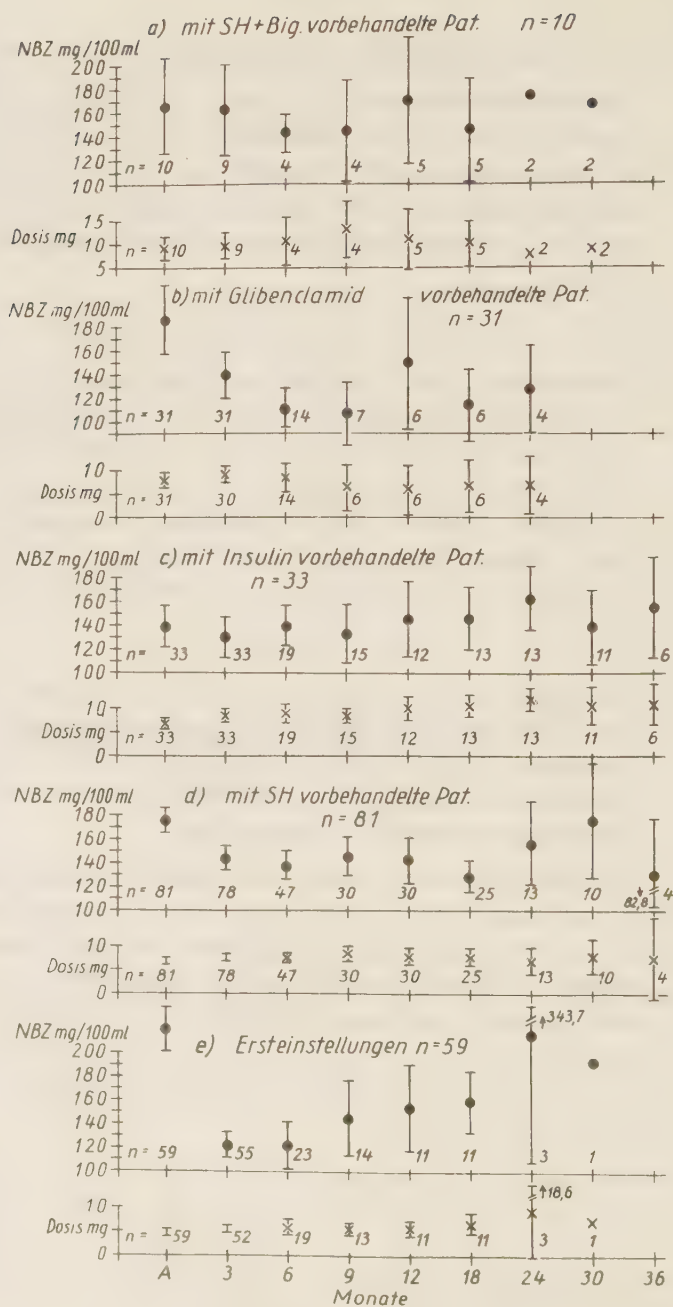
33 Patienten sind mit Insulin vorbehandelt worden. Die Durchschnittswerte sind: Alter 64,8 Jahre, Gewichtsindex 1,13, Diabetes seit 8,5 Jahren, Glibenclamidbehandlung 15,8 Monate. Der NBZ-Ausgangswert beträgt 138,6 mg %. Dem Alter und der guten Einstellung entsprechend ist der Versuch einer oralen Therapie anzustreben. Mit Hilfe von Glibenclamid ist dieser Versuch statistisch signifikant und immerhin 2 Jahre erfolgreich gewesen. Danach ist die Patientenzahl so niedrig, daß eine entsprechende Aussage nicht mehr möglich ist.

3.2.2.5. Mit SH und Big. vorbehandelte Patienten: (Abb. 24a)

Hierbei handelt es sich um 10 Patienten (Durchschnittsalter 62,5 Jahre, Gewichtsindex 1,33, diabetisch seit 7,9 Jahren, 14 Monate Glibenclamidbehandlung), welche durch Glibenclamid-Therapie zu einer leichten, statistisch aber nicht signifikanten Besserung kamen. Diese leichten Veränderungen können jedoch auch auf eine kontrollierte Diät zurückzuführen sein.

Abschließend ist festzustellen, daß mit den üblichen SH vorbehandelte Patienten für eine erfolgreiche Glibenclamidbehandlung am besten geeignet sind. Auch für mit Insulin vorbehandelte und gut eingestellte Patienten höheren Alters bietet eine Glibenclamidbehandlung die Möglichkeit, zumindest zeitweise auf Insulin zu verzichten. Unbefriedigend mit Glibenclamid eingestellte Patienten können durch Erhöhung der Dosis wieder kompensiert werden.

Abb.24: Betrachtung der Patienten gruppiert nach Vorbehandlung (Mittelwerte)



3.2.3. Beobachtung der Patientenkollektive, nach Dauer des bestehenden Diabetes eingestellt (Abb. 25)

Bei der geringen Anzahl von Patienten, welche über 10 Jahre lang diabetisch sind, kommt es zu einer starken Verbreiterung der Konfidenzbereiche, so daß NBZ-Werte bzw. Dosiswaerte statistisch nicht signifikant auszuwerten sind. Trotzdem läßt sich die Tendenz erkennen, daß praktisch alle Patienten (d.h. solche, die erst kurz diabetisch sind, als auch solche mit längerer Krankheitsdauer) in gleicher Weise auf Glibenclamid-Therapie ansprechen. Allerdings ist bei einem über 10 Jahre anhaltenden Diabetes Mellitus der blutzuckersenkende Effekt zwar vorhanden, aber nicht so stark ausgeprägt wie bei einem frisch entdeckten Diabetiker. Bei allen Patienten tritt nach zwei Jahren eine Schwächung der Glibenclamidwirksamkeit auf. Statistisch signifikante Veränderungen der täglichen Glibenclamiddosis sind bei den verschiedenen Teilkollektiven nicht zu konstatieren.

3.1.1., 3.2.4., 3.3.1. Einteilung der Patienten nach Geschlecht

Die 340 Patienten teilen sich in 138 männliche Patienten und 220 weibliche Patienten auf. Die Männer haben ein Durchschnittsalter von 60,3 Jahren, Gewichtsindex 1,20, Diabetesdauer seit 7,7 Jahren, Behandlungszeit mit Euglucon^R im Durchschnitt 12,4 Monate. Bei den Frauen: Durchschnittsalter von 63,1 Jahren, Gewichtsindex im Mittel 1,43, Diabetesdauer 6,8 Jahre, durchschnittliche Behandlungsdauer 11,7 Monate. Die Patienten wurden sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Teilkollektiven mit und ohne Zusatztherapie nach Geschlechtern getrennt.

3.1.1. Bei der allgemeinen Betrachtung der Mittelwerte von Männern und Frauen (Abb. 26 und 27) ist eine fast völlige Übereinstimmung der entsprechenden Daten zu verzeichnen. In beiden Teilkollektiven ist keine signifikante Gewichtsabnahme während des Behandlungszeitraumes eingetreten.

Abb. 25: Dauer des bestehenden Diabetes, Mittelwerte der verschiedenen Kollektive

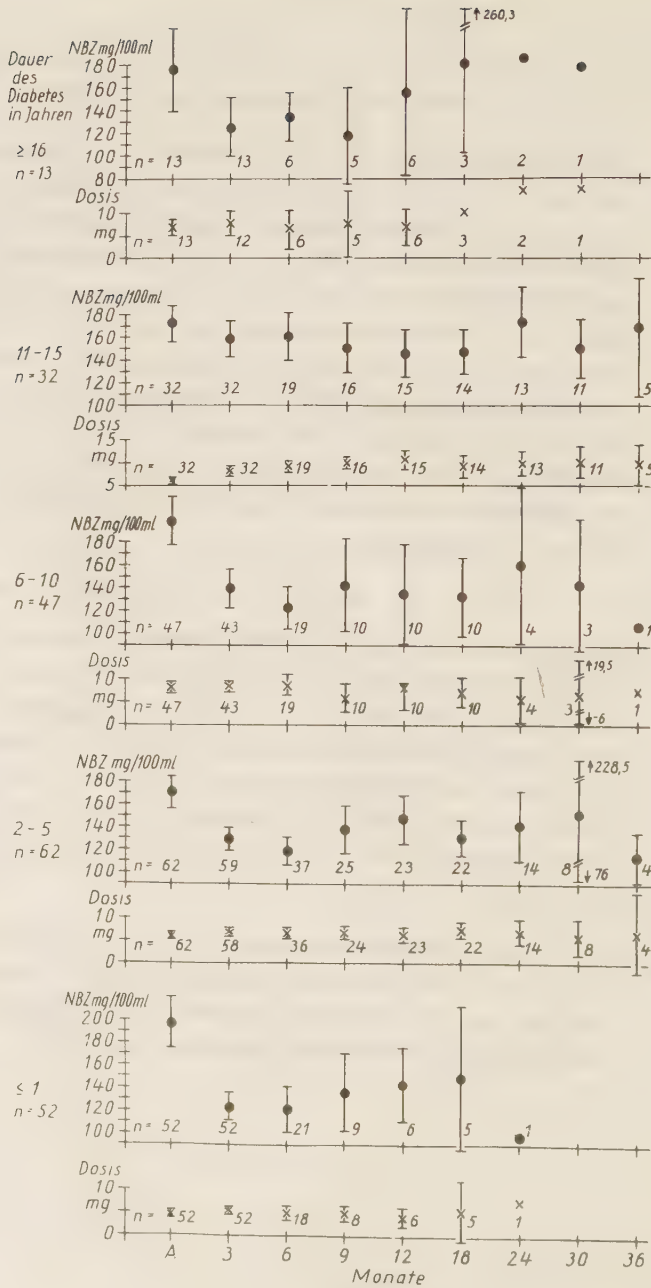


Abb.: 26 Mittelwerte der Frauen des Gesamtkollektivs

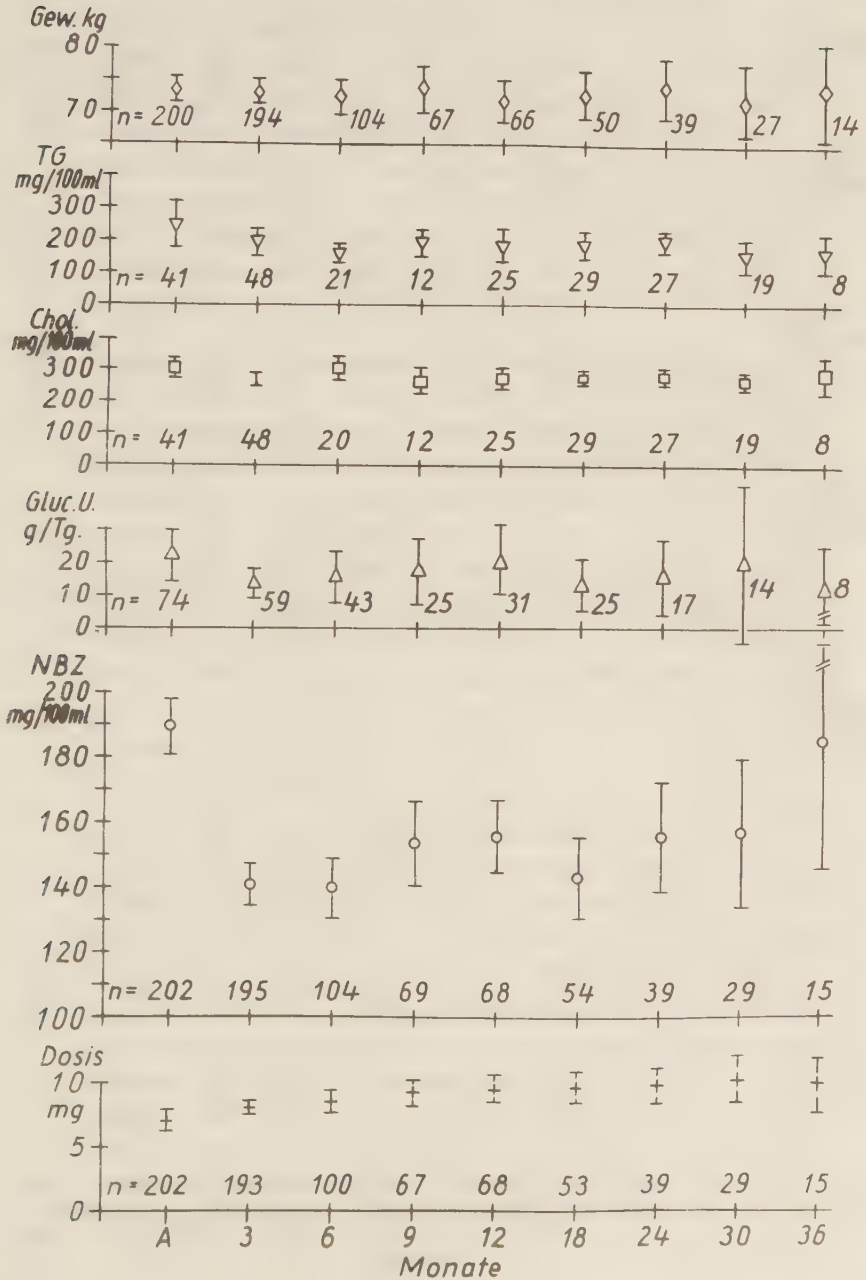
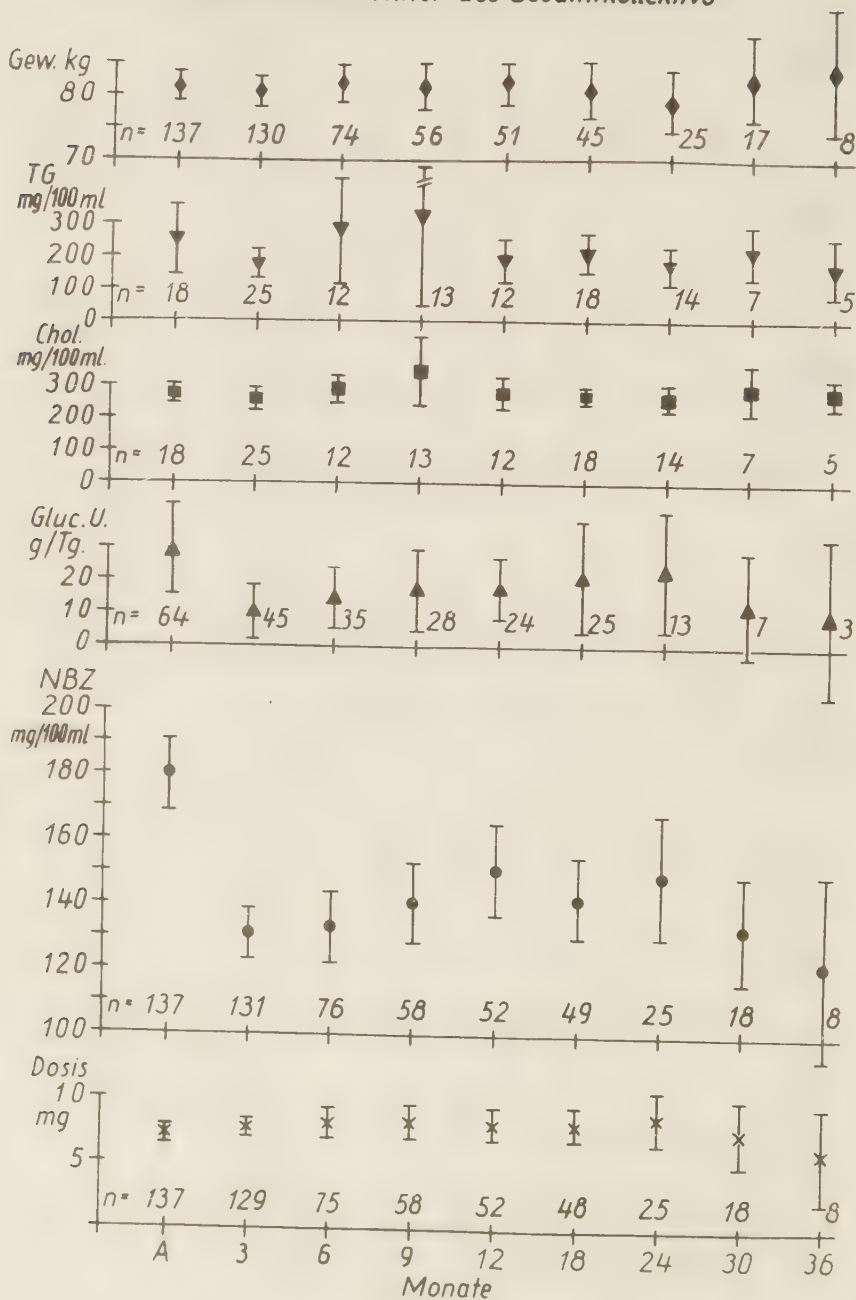


Abb.: 27 Mittelwerte der Männer des Gesamtkollektivs



3.2.4., 3.3.1. Die Betrachtung von Männern und Frauen, die einerseits allein mit Glibenclamid (Abb. 28 u. 29) andererseits mit Biguanid-Zusatz-Therapie (Abb. 30 u. 31) behandelt wurden, zeigt keine Veränderung der beschriebenen Kurvenverläufe. Nur im Dosisbereich findet man bei den mit Biguanidzusatz behandelten Patienten im Fall der Männer bis zum 3. Monat und im 9. Monat, im Fall der Frauen bis einschl. 6. Monat eine statistisch signifikante höhere tägliche Glibenclamiddosis. Diese Tatsache wurde schon in früheren Kapiteln erwähnt und zeigt sich nochmals bestätigt.

3.2.5. Einteilung der Patienten nach Geschlecht u. Gewicht

Die Übersicht über das Verhalten der Patienten verschiedener Gewichtsgruppen während der Glibenclamid-Therapie zeigt, daß Patienten mit höherem Gewichtsindex günstiger einzustufen sind. Als Beispiel sind niedergewichtige Frauen und Männer höhergewichtigen Frauen und Männern gegenübergestellt (Abb. 32 - 35). Da die Konfidenzbereiche infolge der niedrigen Fallzahlen sehr breit sind, ist es sinnvoll, beim Vergleich lediglich die Mittelwerte heranzuziehen. Bei den niedergewichtigen Frauen zeigt sich trotz starker Anpassung der Dosis an den variablen NBZ, daß eine gleichmäßige Einstellung mit Glibenclamid kaum möglich war. Im Gegensatz dazu ist bei den niedergewichtigen Männern eine zwar gleichmäßige aber nicht befriedigende d.h. um 150 mg % liegende NBZ Einstellung möglich gewesen. Die Darstellung der Werte bei höhergewichtigen Männern und Frauen entsprechen der des Gesamtkollektivs.

3.2.6. Patientenkollektiv getrennt nach Alter

3.3.2. Die Patienten wurden in zwei Altersgruppen geteilt, d.h. bis 50 Jahre und über 50 Jahre, Patienten mit und ohne Zusatztherapie wurden getrennt betrachtet. Bei den Patienten über 50 Jahre ist der Nüchternblutzuckerwert bis zum 36. Monat im signifikant niedrigeren Bereich geblieben, während es bei den jüngeren Patienten zu einem unsteten Verlauf der Blutzuckerwerte gekommen ist. Dabei spielt es keine Rolle, ob ein Biguanidzusatz erfolgte oder nicht. Bei den mit Biguanid behandelten Patienten wurden in den ersten Behandlungsmonaten vergleichsweise signifikant höhere Dosierungen von Glibenclamid eingesetzt, offensichtlich mit dem Ziel, die mangelhafte Diabeteseinstellung zu verbessern. Dies wird in den Abb. 36-38 nochmals verdeutlicht. Aus diesen Gegenüberstellungen ist zu folgern, daß Glibenclamid bei Diabetikern über 50 Jahre eine günstigere Stoffwechseleinstellung ermöglicht als bei jüngeren Diabetikern.

Abb.: 28 Mittelwerte der Frauen des Kollektivs:
Glibenclamidbehandlung ohne Zusatzbehandlung

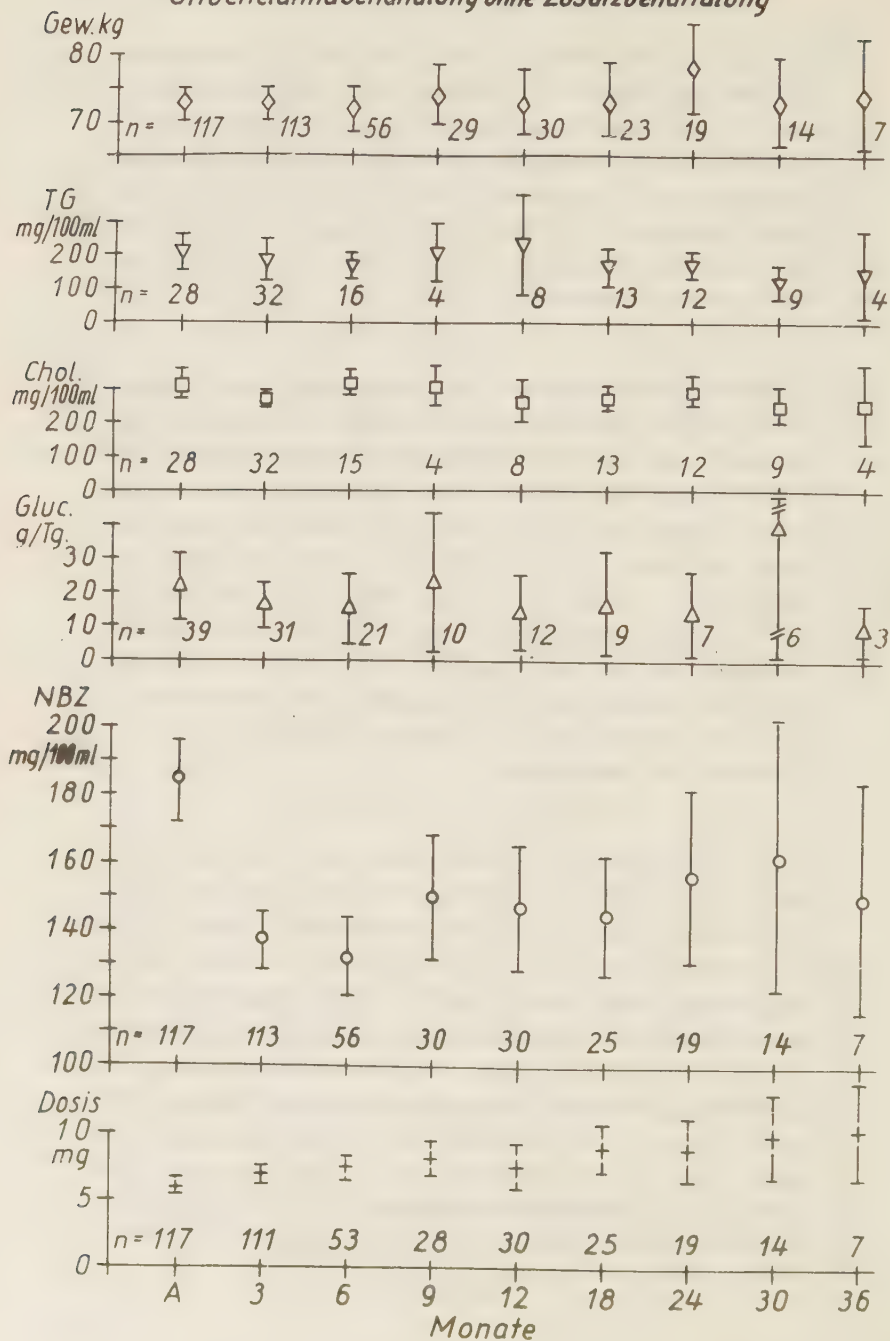


Abb.: 29 Mittelwerte der Männer des Kollektivs:
Alleinige Glibenclamidbehandlung

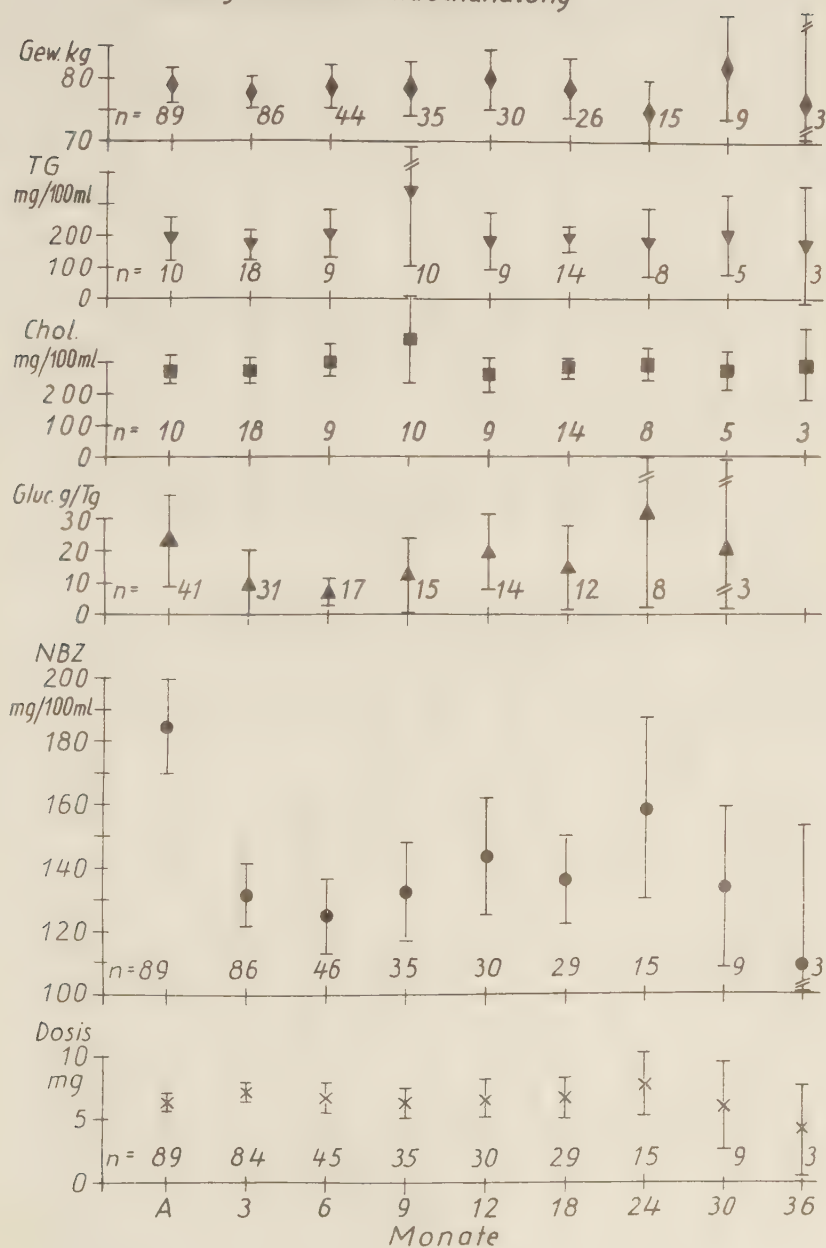


Abb.:30 Mittelwerte der Frauen mit Zusatztherapie



Abb.:31 Mittelwerte der Männer mit Zusatztherapie

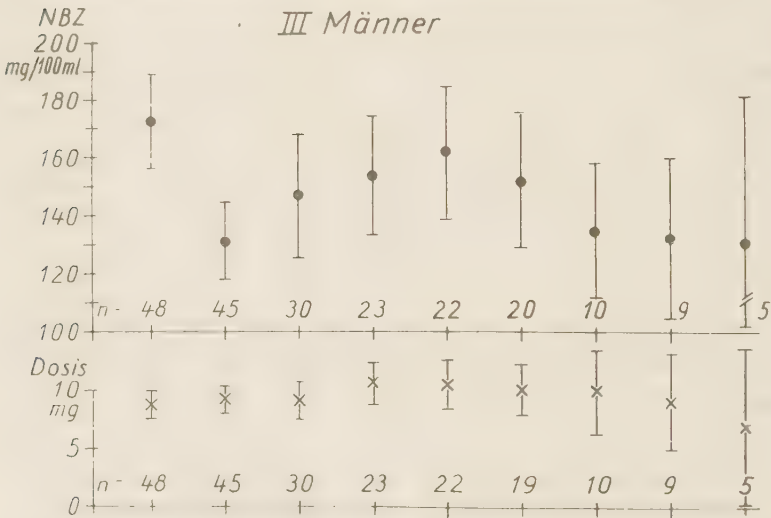


Abb.: 32 Mittelwerte des Teilkollektivs niedergewichtige Frauen
Frauen

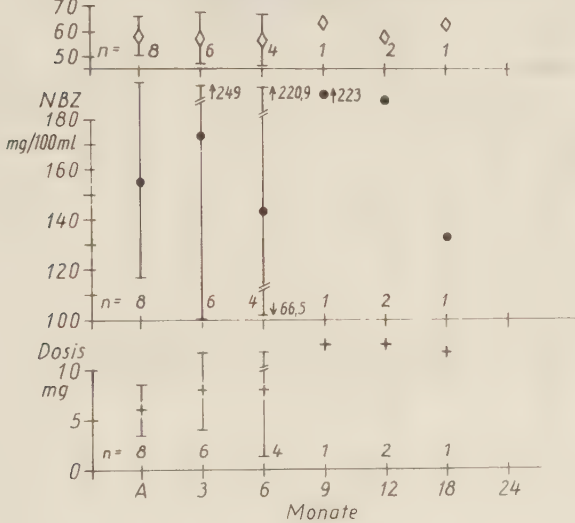


Abb.: 33 Mittelwerte des Teilkollektivs niedergewichtige Männer
Männer

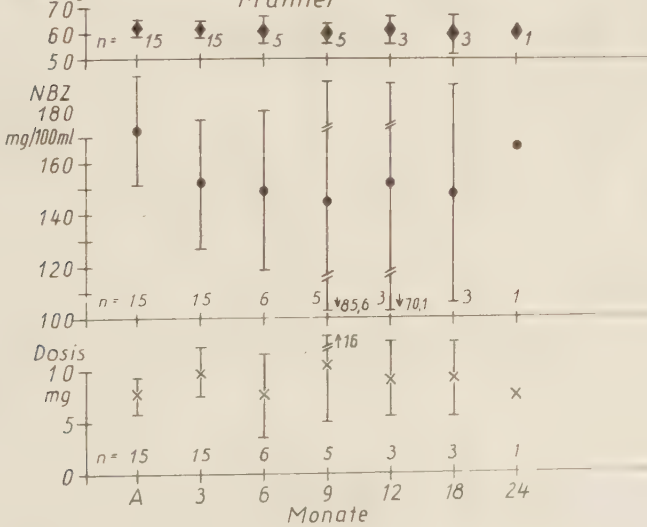


Abb.:34 Mittelwerte des Teilkollektivs höhergewichtige Frauen

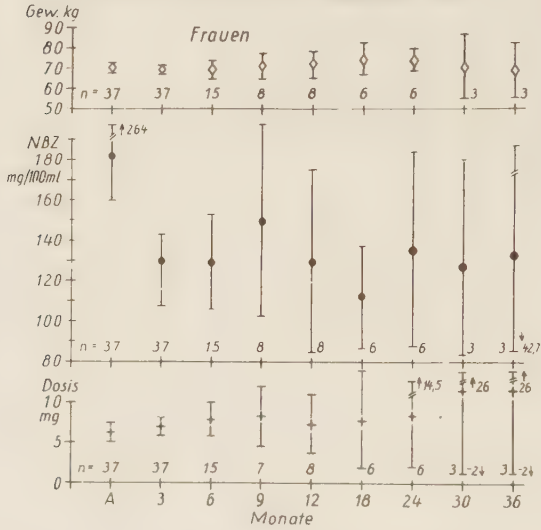


Abb.:35 Mittelwerte des Teilkollektivs hochgewichtige Männer

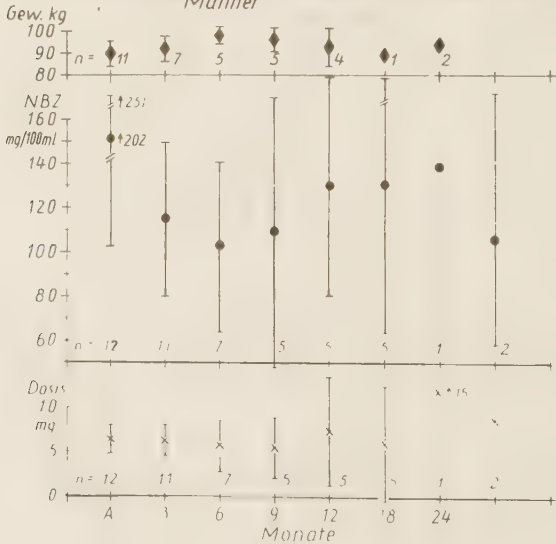


Abb.: 36 Mittelwerte der Teilkollektive bis 50 Jahre und über 50 Jahre
bei Zusatztherapie
über 50 Jahre

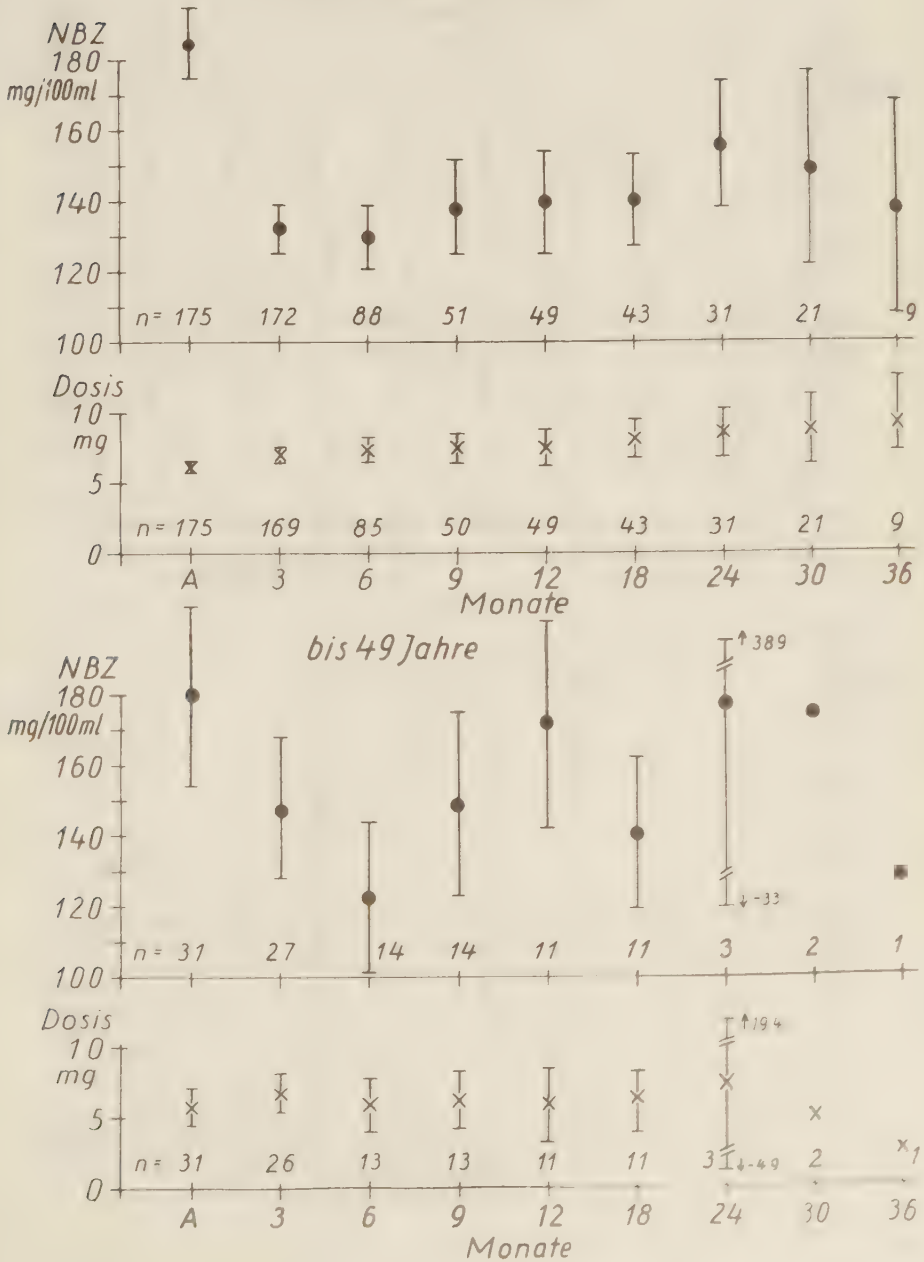


Abb.:37 Mittelwerte der Teilkollektive bis 50 Jahre und über 50 Jahre
bei Zusatztherapie
über 50 Jahre

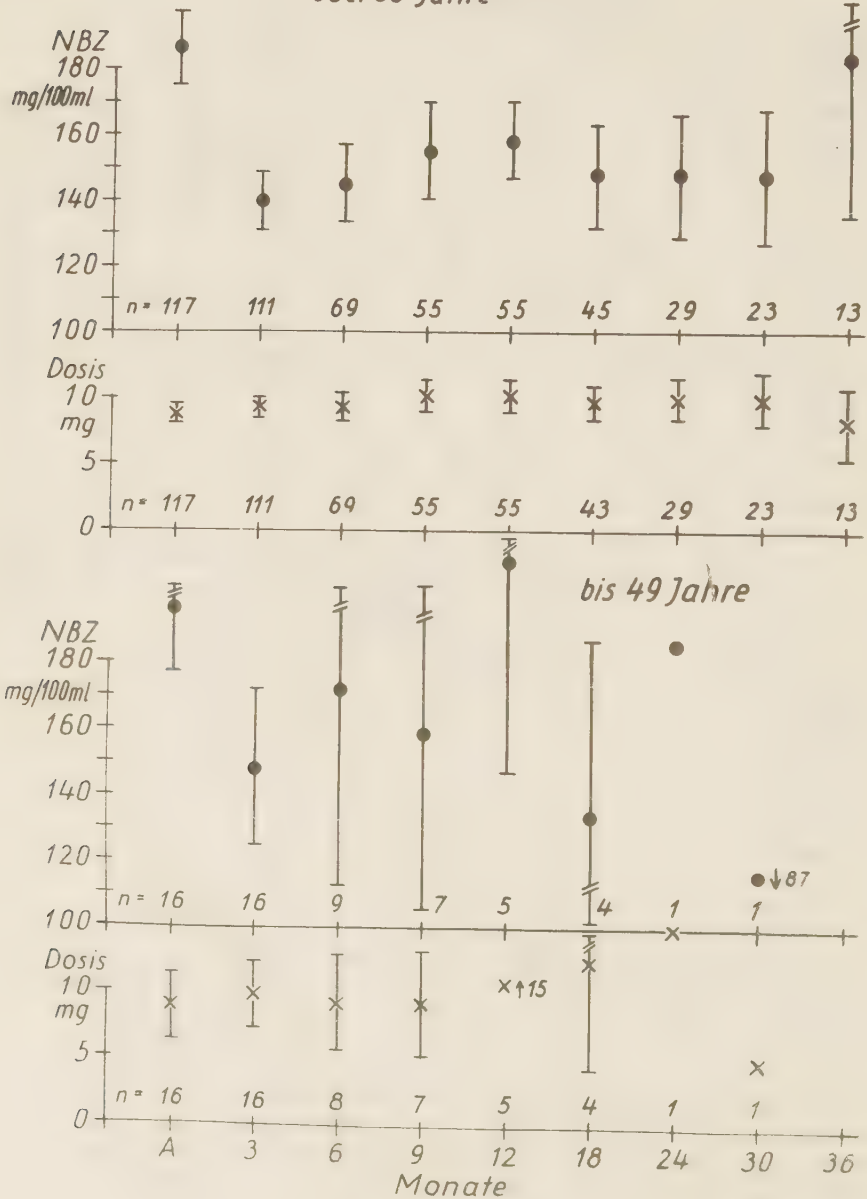
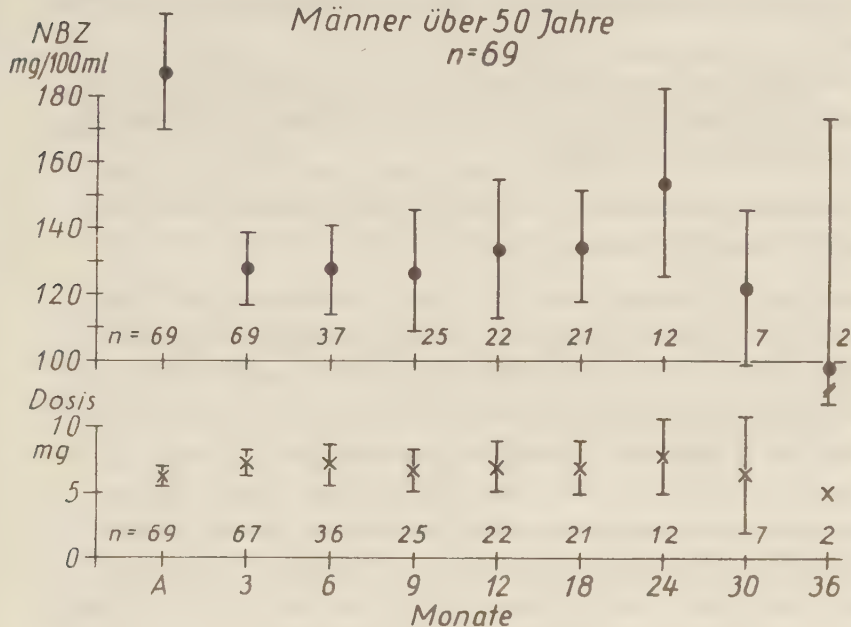
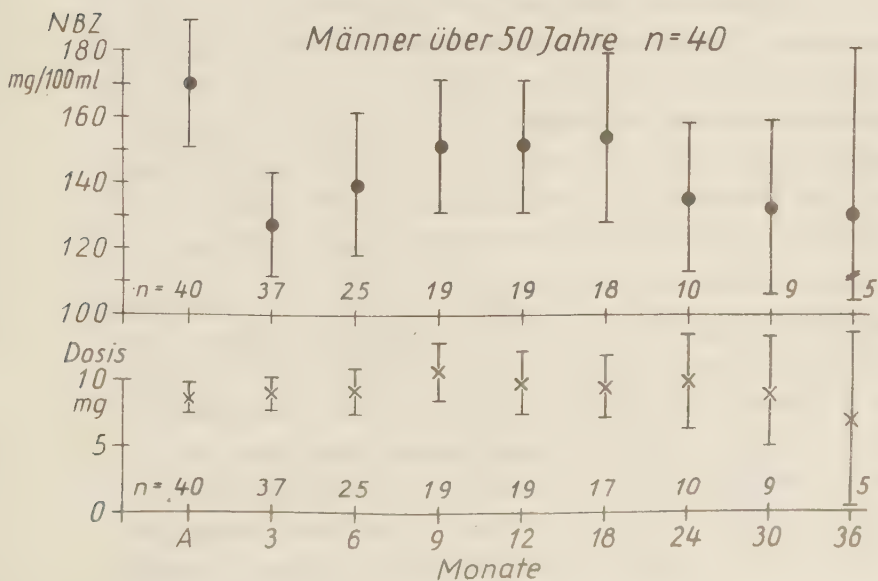


Abb. 38 Mittelwerte der Männer über 50 Jahre mit und ohne Zusatzbehandlung

Männer über 50 Jahre
n=69



Männer über 50 Jahre n=40



4. Nebenwirkungen

Während der Behandlung fühlten sich 22 Patienten nicht wohl (14 Frauen, 8 Männer).

Diese Beobachtung ist zwar bemerkenswert, aber nicht zu verwerten, da die Ursachen rein subjektiver Art sind, die in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit der Medikation zu stehen brauchen.

Unverträglichkeiten des Magen- und Darmtrakts oder allergische Hautreaktionen waren in keinem Fall zu beobachten.

Hypoglycämische Symptome zeigten sich zu Beginn der Behandlung bei 6 Patienten (4 Frauen, 2 Männer), im weiteren Verlauf der Behandlung bei 24 Patienten (17 Frauen, 7 Männer). Hypoglycämische Schocks traten bei zwei Patienten, einmal innerhalb der ersten Behandlungstage bei einer Frau und im Verlauf der späteren Behandlungsphase bei einem weiteren weiblichen Patient in Erscheinung. Bei allen Patienten bis auf 4 Fälle wurde die Glibenclamid-Therapie nach Anpassung der Dosierung an die individuellen Gegebenheiten fortgesetzt. In diesen vier Fällen mit hypoglycämischen Symptomen (2 Fälle) bzw. Schocks (2 Fälle) erwies sich die Glibenclamid-Therapie als nicht indiziert; die Patienten konnten in der Folgezeit mit Diät allein oder Diät und Biguanid-Therapie gut eingestellt werden. Bei den hypoglycämischen Schocks, die zum Absetzen von Glib. führten, handelt es sich im 1. Fall um eine seit 10 Jahren mit Insulin (20 E) vorbehandelte Frau im Alter von 78 Jahren, die 19 Monate lang pro Tag 5 mg Glibenclamid und 300 mg Silubin einnahm und in dieser Zeit Blutzuckerwerte zwischen 98 und 108 mg% aufwies. Nach Umstellung auf Si 300 war die Patientin gut kompensiert. Hier war also die Glibenclamid-Therapie nicht indiziert.

Der 2. Fall ist ein seit einem Jahr diabetischer 71-jähriger Mann, der anfangs auf 28 E Insulin eingestellt wurde und nach 6 Monaten Glib.-Behandlung (NBZ 115) auf Diät umgesetzt werden konnte. (NBZ jetzt 138). Erfreulich ist bei diesem Patienten eine Gewichtsabnahme von 4 kg während der Glibenclamid-Behandlungszeit zu verzeichnen. Die hypoglycämischen Erscheinungen, die zur Umstellung führten, traten bei zwei Frauen auf. Die eine Frau (65 Jahre alt) wurde seit 13 Jahren mit Insulin 28 E versorgt und konnte nach 4 Monaten Glibenclamid (5 mg pro Tag) bei einer Gewichtszunahme von 1 kg auf 0,5 g Rastinon

umgestellt werden. (Jetziger NBZ 76). Die zweite Patientin, 71 Jahre alt, nahm 5 Monate pro Tag 2,5 mg Glib. nach vorheriger Biguanid-Behandlung (100 mg) ein. Diese Patientin konnte auf Diät umgestellt werden.

Insgesamt zeigten als nur knapp 1,2 % der mit Glibenclamid behandelten Patienten schwere hypoglycämische Symptome. Es handelt sich hierbei ausschließlich um Patienten jenseits des 65. Lebensjahres. Eine richtige Indikationsstellung hätte in allen Fällen eine Hypoglycämie verhindert.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 340 ambulanten Diabetes-Patienten der II. Med. Universitäts Poliklinik Mainz wurde über einen Zeitraum von insgesamt 36 Monaten Glibenclamid-Therapie verfolgt. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 202 Frauen und 138 Männern zusammen, deren Durchschnittsalter 62 Jahre, mittleres Gewicht 77,2 kg, Gewichtsindex i.M. 1,38 betrug. Die Patienten waren durchschnittlich seit 7,2 Jahren diabetisch. Der Mittelwert der Glibenclamidbehandlung betrug 11,8 Monate. Das Patientengut wurde zu 20,1 % ersteingestellt (d.h. ohne Vorbehandlung), 23,5 % waren mit Insulin vorbehandelt und 24,3 % unter den herkömmlichen SH Präparaten unzureichend eingestellt. Als Kriterien für die Beurteilung der Stoffwechsellage wurden herangezogen: NBZ, Glucosurie, Acetonurie, Eiweiß im Harn, Gewichtsdiﬀerenzen und tgl. Dosis von Glibenclamid. Diese Werte wurden im Abstand von 3 bis 6 Monaten in entsprechende Erhebungsbögen eingetragen, statistisch ausgewertet und grafisch dargestellt.

Von 183 Personen, die früher oral behandelt wurden, konnten 148 zufriedenstellend mit Glibenclamid behandelt werden. Von den 81 mit Insulin vorbehandelten Alters-Diabetikern waren 71 mit Glibenclamid einzustellen. 54 der 69 Ersteingestellten kompensierten ihren diabetischen Stoffwechsel mit Hilfe von Glibenclamid. Von 340 Patienten waren 280 der Therapie mit befriedigendem Ergebnis zuzuführen. Bei weiteren 35 Patienten konnte die Glibenclamid-Therapie wieder zu Gunsten einer rein diätischen Behandlung ($n = 9$) abgebrochen oder auf eine orale Behandlung mit klassischen SH übergeleitet werden ($n = 26$). Es ergibt sich somit eine Versagerquote im eigentlichen Sinn von 7,3 %. Unter Berücksichtigung der Vorbehandlung trifft für erstbehandelte Patienten eine Versagerquote von 3 % zu. Für mit Insulin vorbehandelte Altersdiabetiker errechneten sich 2,4 % Versager; für oral vorbehandelte Patienten liegt die Versagerquote bei 11,5 %. Anhand einer Aufteilung des Patientenguts nach bestimmten Kriterien sind wir zu folgendem Ergebnis gekommen:

1. Männliche Patienten sind etwas besser mit Glibenclamid auf einen befriedigenden Blutzuckerwert einzustellen als weibliche.

2. Patienten über 50 Jahre sprechen besser auf Glibenclamid an als jüngere.
3. Höhergewichtige Patienten sprechen besser als niedergewichtige auf Glibenclamid an.
4. Die Glibenclamidwirkung ist bei Patienten, welche über sehr lange Zeit diabetisch sind, zwar vorhanden, jedoch nicht so stark ausgeprägt wie bei Patienten, deren Diabetes bis zu 10 Jahren besteht.
5. Bei Sekundärversagern der herkömmlichen SH-Präparate bietet Glibenclamid im hohen Maße die Möglichkeit einer weiteren oralen Behandlung.
6. Bei primär- und sekundär-insulinierten Diabetikern des Alterstyps sollte die Indikation einer Insulintherapie im Hinblick auf die Möglichkeit einer Glibenclamid-Therapie überprüft werden.
7. Biguanidzusatzbehandlungen bei schlecht eingestellten mit Glibenclamid behandelten Patienten zeigen keine wesentlichen Verbesserungen der Stoffwechsellaage.
8. In 33 Fällen traten hypoglycämische Erscheinungen auf, von denen nur in 3 Fällen eine Hypoglycämie objektiviert werden konnte. Bei einem Fall mit der anamnestischen Diagnose von hypoglycämischen Erscheinungen und bei den 3 Patienten mit nachgewiesenen Hypoglycämien wurde Glibenclamid zugunsten von Diät oder Diät und Biguanid-Therapie abgesetzt. Alle anderen Fälle konnten mit entsprechender Diät und Veränderung der Dosierung von Glibenclamid weiter behandelt werden.
9. Die signifikante Wirkung von Glibenclamid - d. h. Senkung des NBZ zum Normalwert, Regulierung von Aceton, Eiweiß und Glucoseausscheidung sowie Senkung erhöhter Triglyzerid- bzw. Cholesterinwerte verringert sich nach 1 1/2 Jahren andauernder Therapie.
10. Glibenclamid ist als ein orales Antidiabetikum anzusehen, welches vor allem beim adipösen Erwachsenen- und Altersdiabetiker zu einer Regulierung der gesamten diabetischen Stoffwechsellaage führen kann.

G. LITERATURÜBERSICHT

1. Zit. nach: RAPTIS, S., PFEIFFER, E.F. Sulfonylharnstoffe als orale Antidiabetika der 1. und 2. Generation. *Therapiewoche* 21 (1971) 578
2. FRANKE, H., FUCHS, J. Ein neues antidiabetisches Prinzip. *Dtsch.med.Wschr.* 80 (1955) 1449
3. LOUBATIÈRES, A. Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémisante du p-amino-benzène-sulfamido-isopropylthiodiazol (2254 R.P.) C.R. Soc.Biol. 138 (1944) 766
4. ACHELIS, J.D., HARDEBECK, K. Über eine neue blutzuckersenkende Substanz. *Dtsch.med.Wschr.* 80 (1955) 1452
5. BÄNDER, A., CREUTZFELD, W., DORFMÜLLER, Th., ERHARDT, H., MARX, R., MASKE, H., MEIER, W., MOHNIKE, G., PFEIFFER, E.T., SCHLAGINTWEIT, S., SCHÖFFLING, K., SEIDLER, I., STEIGERWALD, H., STICH, W., STÖTTER, G., ULRICH, H. Über die orale Behandlung des Diabetes mellitus mit N-(4 methylsulfonyl) N'Buthyl-Harnstoff (D 860). *Dtsch.Med.Wschr.* 81 (1955) 823
6. BERTRAM, F., BENTFELDT, E., OTTO, H. Über ein wirksames perorales Antidiabeticum (BZ 55) *Dtsch.med.Wschr.* 80 (1955) 1455
7. FRANKE, H., FUCHS, J. Ein neues antidiabetisches Prinzip. *Dtsch.med.Wschr.* 80 (1955) 1449
8. RUSCHIG, H., KARGER, G., AUMÜLLER, W., WAGNER, H., WEYER, R., BÄNDER, A., SCHOLZ, J. Neue peroral wirksame Substanzen. *Diarium Diabeticum, III. Internat.Diab.Kongress Düsseldorf.* Hrsg. Boehringer Mannheim (1958) 72
9. MEHNERT, H., SEITZ, W. Weitere Ergebnisse der Diabetesbehandlung mit blutzuckersenkenden Biguaniden. *Münch.med.Wschr.* 100 (1958) 1849
10. POMERANZE, I., FUYGI, H., MOURA-TOFF, G.T. Clinical report of a new hypoglycemic agent. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.J.)* 95 (1957) 193
11. STERNE, J. Du nouveau dans les antidiabetiques le N'N-dimethyl-diguanidine. *Maroc.med.* 36 (1957) 1295
12. STERNE, J., DUVAL, F. Effets hypoglycémisants de la N-N-dimethyl-diguanidine. In: *Diabetes mellitus, Verhandlungen, III. Kongress der Internationalen Diabetes Federation Düsseldorf 1958.* Georg Thieme Verlag Stuttgart (1959)

13. UNGAR, G., FREEDMAN, L., SHAPIRO, S.L. Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug. Proc.soc.exp.biol.med. (N.Y.) 95 (1957) 190
14. AUMÜLLER, W., BÄNDER, A., HEERDT, R., MUTH, K., PFAFF, W., SCHMIDT, F.H., WEBER, H., WEXER, E. Ein neues hochwirksames orales Antidiabetikum. Arzneimittelforschung 12 (1966) 1640
15. PFAFF, W., SCHÖNE, H.H. Zur Insulinfreisetzung aus Pankreas durch Sulfonylharnstoffe. Arzneimittelforschung 19 (1969) 1445
16. SIREK, O.V., VIGAS, M., NIKI, H., SIREK, A. Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von HB 419 an Hunden. In: Tegernsee Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419. Hrsg. Farbwerke Hoechst A.G. u. Boehringer Mannheim GmbH (1969) 42
17. LOUBATIÈRES, A., MARIANI, M.M., RIBES, G., De MALBOSC, H., ALRIC, R., CHAPAL, J. Pharmakologische Untersuchungen mit HB 419. In: Tegernsee Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419. Hrsg. Farbwerke Hoechst A.G. u. Boehringer Mannheim GmbH (1969) 24
18. RAPTIS, S., RAU, R., SCHRÖDER, M., PFEIFFER, K.E., WEIGMANN, E.F. Die Dynamic der Insulinsekretion nach wiederholter Gabe von Glucose, Tolbutamid und HB 419 bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern. In: Tegernsee Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419. Hrsg. Farbwerke Hoechst A.G. u. Boehringer Mannheim GmbH (1969) 79
19. BAUER, G., KLOPPE, W., STRAATMANN, F.W. Erfahrungen mit HB 419 bei der ambulanten Diabetesbehandlung, Med.Welt Stuttgart. N.F. 20 (1969) 1489
20. BEYER, J., EWALD, W., KUNKEL, W., WOLF, E., SCHÖFFLING, K. Fortschritte der Diabetes Therapie durch Behandlung mit Glibenclamid und Phenformin. Dtsch. med.Wschr. 96 (1971) 728
21. HEBOLD, G., SCHOLZ, J., SCHÜTZ, E., CZERWEK, H., BRUNK, P. Verträglichkeitsprüfung von HB 419 im Tierversuch. Arzneimittel-Forschung 19 (1969) 1404
22. MÜLLER, R., BAUER, G., SCHRÖDER, R., SAITO, S. Zusammenfassender Bericht über die klinische Prüfung des oralen Antidiabetikums HB 419. In: 7 Jahre Erfahrung mit Euglucon 5, Hrsg. Farbwerke Hoechst A.G. u. Boehringer Mannheim GmbH (1972) 5
23. Zit. nach MÜLLER, R., BAUER, G., SCHRÖDER, R., SAITO, S. Zusammenfassender Bericht über die klinische Prüfung des oralen Antidiabetikums HB 419. Sonderdruck Farbwerke Hoechst A.G. u. Boehringer Mannheim GmbH (1969) 23
24. Siehe 23.

25. LOUBATIÈRES, A.,
MARIANI, M.M.,
ALRIE, R., HOURAREAU,
M.M. Effet sur le développement et la neogenese des îlots
de Langerhans du pancréas d'un sulfonamide hypo-
glycémiant particulièrement actif: le glibencycla-
mide. C.R. Acad. Sci. (Paris) 267 (1968) 236
26. BAUER, G., KLOPPE, W. Ein Beitrag zur Ersteinstellung diätisch erfolglos
vorbehandelter Diabetiker auf Euglucon 5 (HB 419)
Dtsch.med.J. 20 (1969) 584
27. Zusammenfassung folgen-
der Zitate: 20, 26, 32,
22, 41, 44, 45
28. STRATMANN, F.W. Erfahrungen mit HB 419 (Glibenclamid) bei der
ambulanten Diabetesbehandlung. Med.Welt 22
(1969) 1489
29. JACKSON, W.P.U.,
VINIK, A.I. Vorläufige Erprobung eines hochwirksamen Sul-
fonalharnstoffe HB 419 (Glibenclamid) beim Al-
tersdiabetes. S. Afr.med. J. 43 (1969) 1002
30. MARTIN, F.I.R.,
MILLIS, J.W., BREI-
DAHL, H.D. Klinische Beurteilung eines neuen blutzuckersen-
kenden Sulfonylharnstoffs: Glibenclamid. Med. J.
Austr. 2 (1969) 433
31. KNICK, B., WENDT, O.,
KONDER, M.L., NET-
TER, P. Orale antidiabetische Mono und Kombinations-
therapie mit Glibenclamid (HB 419) und Bigua-
niden bei insuliniierten Diabetikern des Erwach-
senentyps. Med.Klin. 65 (1970) 109
32. MEHNERT, H., KARK, E. Glibenclamid (HB 419): Ein neues orales Anti-
diabetikum der Sulfonylharnstoffreihe. Dtsch.med.
Wschr. 94 (1969) 819
33. SCHÖFFLING, K. Stand der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und
Biguaniden. Therapiewoche 18 (1968) 11
34. LOUBATIÈRES, A.,
MARIANI, M.M. Etudes pharmacologiques et pharmacodynamiques
d'un sulfonylurée hypoglycémiant particulièrement
actif le glybenzylamide. C.R. Acad. Sci.
(Paris) 265 (1967) 643
35. Zit. nach 32.
36. PFEIFFER, E.F.,
SCHWARZ, M., AMMON,
J., YEBOAH, J.E.,
HILDEBRANDT, H.E. Förderung der Insulinsekretion in vitro durch ein
neues hochwirksames Antidiabetikum.
Diabetologica 4 (1968) 10
37. SCHÖFFLING, K. Stand der Therapie mit Sulfonylharnstoffen und
Biguaniden. Therapiewoche 18 (1968) 11
38. CABARROU, A., CAINO, A new oral hypoglycemic agent HB 419. Two
H.V., BAYLON, N.I., years' clinical experience with 50 adult diabetics.
Del CARMEN PIS DIEZ, In: Reports on Oral Diabetes Therapy Specially
M., AUCIELLO, N., DO-with HB 419. Exerpta Medica (Amsterdam) (1971) 45
RIA, I., GAGLIARDINO,
J.J., VITALE, A., ADAMO, F.

39. LEUBNER, H. Klinischer Erfahrungsbericht über die Behandlung mit dem oralen Antidiabetikum HB 419. Wien. klin. Wschr. 81 (1969) 625
40. SCHMITT, H., KÖHLER, H., DAWEKE, H., JAHNKE, K. Untersuchungen zur Wirksamkeit von HB 419 in der Klinik. In: Tegernsee-Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419. Hrsg. Farbwerke Hoechst A.G. und Boehringer Mannheim GmbH (1969) 97
41. DEUIL, R., GUINET, P., LINQUETTE, M., MIROUZE, J., RAMBERT, P., STAHL, J. Prüfung von HB 419 in Frankreich. In: Tegernsee Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419. Hrsg. Farbwerke Hoechst AG und Boehringer Mannheim GmbH (1969) 98
42. ZAK, J. A simple rapid microtechnic for serum total cholesterol. Amer. J. clin. Pathol. 27 (1957) 583
43. EGGSTEIN, M., KREUTZ, F.H. Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. Klin. Wschr. 44 (1966) 262
44. VAISHINAVA, H., SHARMA, G.R., JHAMB, J.L., SOOD, O.P. Klinische Prüfung von HB 419 und vergleichende Untersuchung einiger biochemischer Parameter. In: Tegernsee Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419. Hrsg. Farbwerke Hoechst AG. und Boehringer Mannheim GmbH (1969) 122
45. PATEL, J.C., DHIRAWANI, M.K. Klinische Erprobung von HB 419. In: Tegernsee Konferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419. Hrsg. Farbwerke Hoechst AG. und Boehringer Mannheim GmbH (1969) 121

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. G. J. Kremer danke ich ganz herzlich für die Stellung des Themas, die wertvollen Anregungen und sehr geduldig und großzügig gewährte Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Frau Diplom-Mathematikerin Doris Müller vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg Universität Mainz.

LEBENS LAUF

Am 24. Januar 1948 wurde ich als zweites und letztes Kind des Dr. med. Hans Kraffert und seiner Ehefrau Helene, geb. Racky in Mainz geboren.

1954 wurde ich dort in die Leibnizschule aufgenommen. Nach vier Grundschuljahren wechselte ich zum Mainzer Frauenlob-Gymnasium über. In der Quarta wählte ich den naturwissenschaftlichen - neusprachlichen Zweig. Nach der Reifeprüfung im Herbst 1966 begann ich das Zahnmedizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Im Februar 1968 und Februar 1970 bestand ich die naturwissenschaftliche und zahnärztliche Vorprüfung. Im November 1972 schloß ich das Studium mit dem Staatsexamen ab.

Nach zweimonatiger Assistentenzeit in Stuttgart wechselte ich nach Düsseldorf über, wo ich seit Juni 1973 als Assistentin in freier Praxis tätig bin.

